Synthese und Circulardichroismus von optisch aktiven Benzohomoadamanten-Derivaten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Holger Dietrich
aus
Wülfrath

Bochum 1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544719_0009

Synthese und Circulardichroismus von optisch aktiven Benzohomoadamanten-Derivaten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Holger Dietrich
aus
Wülfrath

Bochum 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde von März 1977 bis Dezember 1980 am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Günther Snatzke angefertigt.

Herrn Prof. Dr. G. Snatzke danke ich für die ausgiebigen Diskussionen zur Theorie im Verlauf dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Klein für die Anregung des Themas, für wertvolle Hinweise in Fragen der Synthese und für die freundliche Aufnahme in seinem Labor und das angenehme Arbeitsklima.

Herrn Dr. C. Krüger und Mitarbeitern vom MPI für Kohleforschung, Mühlheim, schulde ich Dank für die Anfertigung zweier Röntgenstrukturanalysen.

Dankbar erwähnen möchte ich auch Herrn Ing. U. Wagner für die Einweisung ins CD-Messen und für die Anfertigung der Tieftemperaturspektren.

Inhaltsverzeichnis
==========

1.	Ziel der Arbeit	1
2.	Theoretische Grundlagen	4
2.1.	Symmetrieeigenschaften und elektronische Übergänge von Benzolderivaten	4
2.2.	CD von Benzolderivaten	9
3.	Synthese von 1,4'-disubstituierten Benzohomoadamanten-Derivaten	15
3.1.	Formelschema	15
3.2.	Beschreibung des Synthesewegs	19
4.	Auswertung der Ergebnisse	30
4.1.	Spektroskopische Daten	30
4.2.	Spektren (Auswahl)	49
4.3.	Beschreibung der UV- und CD-Spektren und Versuch einer Deutung im Bereich der L_b-Bande	52
4.3.1.	Feinstruktur der L_b-Bande	52
4.3.2.	Theorie zur Erklärung des CD der L_b-Bande	58
4.3.3.	Tieftemperatur-CD innerhalb der L_b-Bande	65
4.4.	Kürzerwellige Banden	69
4.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	74

5. Experimenteller Teil 76
5.1. Methoden und Hilfsmittel 76
5.2. Versuchsvorschriften 78

6. Verzeichnis der zitierten Literatur 125

1. Ziel der Arbeit

Aus der Kenntnis des Circulardichroismus [1,2] von optisch aktiven Substanzen läßt sich deren absolute Konformation und damit die absolute Konfiguration bestimmen.

Um eine richtige Zuordnung zwischen spektroskopischen Effekten und der Struktur von Molekülen treffen zu können, sind bisher etliche Regeln für verschiedene Chromophore aufgestellt worden. Dazu korrelierte man die CD-Spektren mit den bekannten Absolutkonformationen [3] von einer Vielzahl von Modellsubstanzen, versuchte Gesetzmäßigkeiten abzuleiten und diese durch theoretische Überlegungen zu erklären.

Während es zum Beispiel für den Carbonyl-Chromophor recht gesicherte Sektorregeln gibt, erweist sich der Fall des Benzol-Chromophors als komplizierter. Um Strukturinformationen von Naturstoffen mit Benzolkern aus ihrem CD gewinnen zu können, sind noch weitere Untersuchungen an Modellsubstanzen notwendig.

Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Arbeit optisch aktive 1,4'-disubstituierte Benzohomoadamantene synthetisiert und spektroskopisch vermessen.

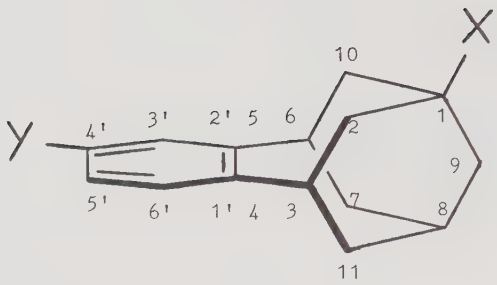


Abb. 1
1-X,4'-Y-4,5-Benzo-tricyclo $[4,3,1,1^{3,8}]$ undec-4-en
1-X,4'-Y-Benzohomoadamanten

Benzohomoadamanten wird im Folgendem mit BHA abgekürzt.

Das in Abbildung 1 angegebene Molekül hat vier Zentren der Stereochemie [4], nämlich C-1, C-3, C-6 und C-8. Chiralitätsachsen [5] oder -flächen [6] liegen nicht vor. Die abgebildete Absolutkonfiguration ist 1S,3S,6R,8S, wenn X eine höhere Präferenz als CH_2- hat. Die Röntgenstrukturanalyse [7] von zwei Derivaten ergab diese Ablolutkonfiguration. Aufgrund des angewandten Synthesewegs (siehe Kapitel 3) haben alle optisch aktiven Derivate diese Absolutkonfiguration.

Der Einbau eines Benzolkerns in ein Adamantangerüst gewährleistet eine starre Konformation der Verbindungen; ein Vorteil der schon bei anderen Modellsubstanzen [8,9] genutzt wurde.

Bemerkenswert ist, daß die Substituenten X und Y in Spiegelebenen des achiralen BHA-Gerüsts liegen. Somit ist die Beschreibung eines auftretenden CD's nicht mithilfe einer Sektorregel möglich, da Symmetrieebenen des Chromophors immer auch Knotenebenen sind.

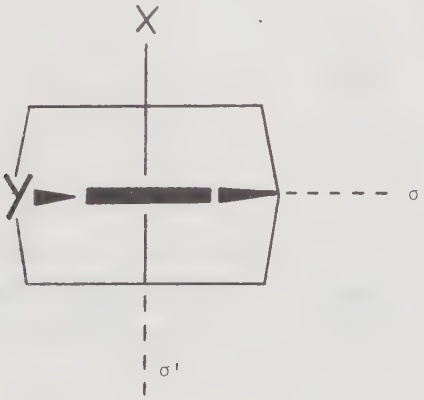


Abb. 2
Blick auf das Molekül in Abbildung 1 aus anderer Richtung. σ und σ' sind die Spiegelebenen des Gerüsts.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Symmetrieeigenschaften und elektronische Übergänge von Benzolderivaten

Das unsubstituierte Benzolmolekül hat D_{6h}-Symmetrie. Das HOMO und das LUMO sind jeweils zweifach entartet und besitzen e_{1g}- bzw. e_{2u}-Symmetrie.

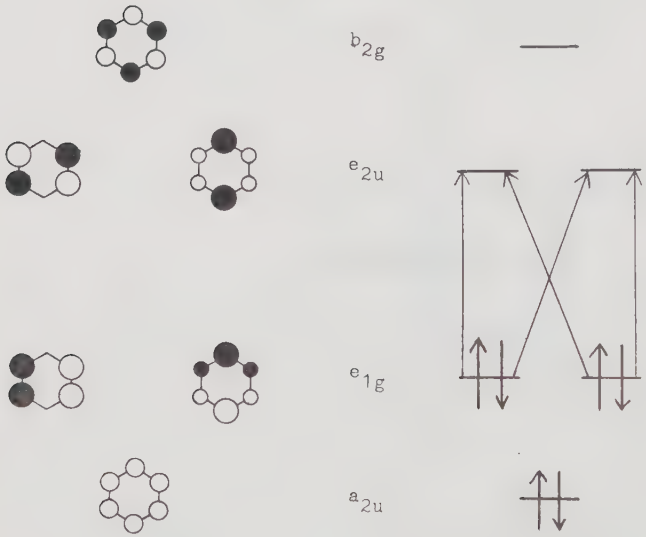


Abb. 3

Molekülorbitale des Benzols nach Hückel

Im Rahmen der einfachen Hückel-Näherung [10] ergeben sich somit vier energiegleiche Übergänge, die jedoch infolge Elektronenkonfigurationswechselwirkung aufspalten. Ihre Symmetrien lassen sich mithilfe der Gruppentheorie herausfinden: man multipliziert die Charaktere von e_{1g} und e_{2u}, die man der Charakterentafel für D_{6h} entnimmt und reduziert die erhaltene Darstellung. Das Ergebnis ist: B_{2u}, B_{1u} und E_{1u}.

Diese Übergänge findet man im experimentellen UV-Spektrum wieder:

E_{1u}: um 185 nm mit ε = 60000
B_{1u}: um 205 nm mit ε = 7500
B_{2u}: um 260 nm mit ε = 100

Die Bezeichnungen E_{1u}, B_{1u} und B_{2u} werden auch oft zur Benennung der analogen Banden von substituierten Benzolen benutzt, obwohl sie streng genommen nur bei D_{6h}-Symmetrie richtig sind. Besser ist es, die entsprechenden Platt'schen Bezeichnungen [11] B, L_a und L_b zu verwenden.

Der Übergang vom Grundzustand nach E_{1u} hat elektrische Übergangsmomente in x- und y-Richtung und stellt damit einen erlaubten Übergang dar. B_{1u} und B_{2u} sind verboten, da sie kein elektrisches Übergangsmoment besitzen.

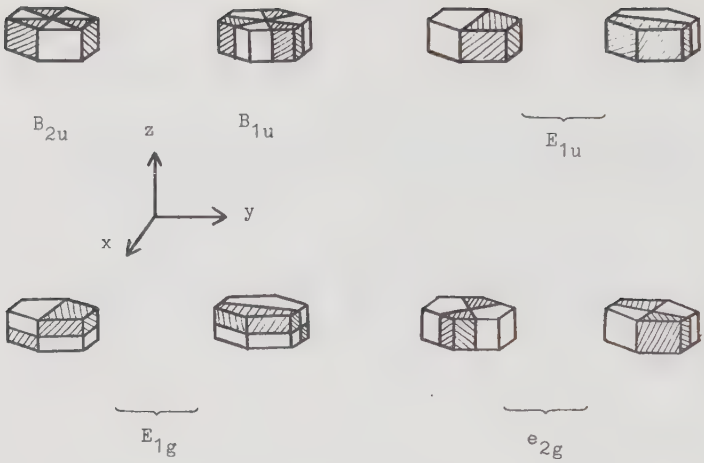


Abb. 4
Graphische Veranschaulichung der Symmetrieeigenschaften einiger elektronisch angeregter Zustände und der e_{2g}-Schwingung von Benzol in der Punktgruppe D_{6h}

Daß auch die letztgenannten Banden auftreten, verdanken sie Molekülschwingungen, die die D_{6h}-Symmetrie aufheben. Hiermit erklärt sich auch die Feinstruktur der B_{1u}- und vor allem der B_{2u}-Bande.

Verantwortlich ist nach [12] eine Schwingung mit 520 cm^{-1} und e_{2g}-Symmetrie. Hinzu kommt noch die totalsymmetrische (a_{1g}) "Atmungsschwingung" mit 920 cm^{-1}, sodaß die einzelnen Peaks der B_{2u}-Bande ausgehend von der Wellen-

zahl 37850 cm^{-1} (nach [13]) berechnete Lage des 0-0-Übergangs in aliphatischer Kohlenwasserstofflösung) jeweils um ein Vielfaches von 920 cm^{-1} plus einmal 520 cm^{-1} auseinander liegen. Der 0-0-Übergang selber ist natürlich symmetrieverboten und tritt nicht auf.

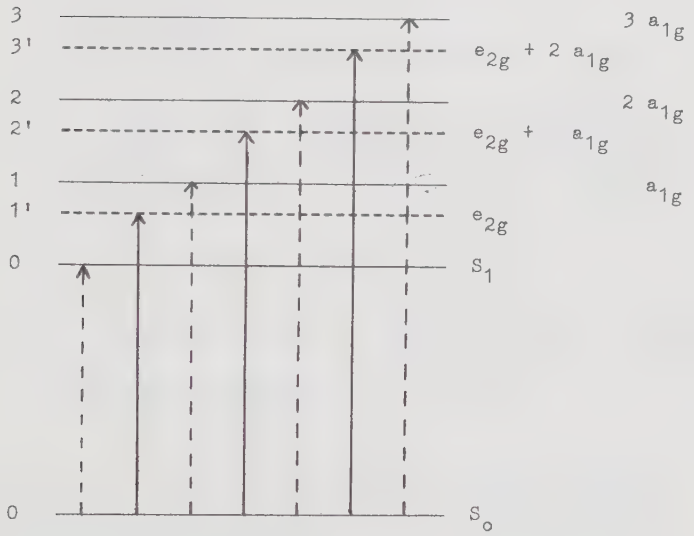


Abb. 5

Übergänge innerhalb der L_b-Bande für

a) Benzol (ohne gestrichelte Pfeile)

b) z. B. p-Xylol (einschl. gestrichelte Pfeile)

Bei substituierten Benzolen tritt im allgemeinen neben der vibronisch induzierten Serie eine zweite Serie von Schwingungen auf, die durch $\sigma \rightarrow \pi$-Wechselwirkungen der Substituenten mit dem Benzolkern hervorgerufen wird. Ihr Anteil I_q addiert sich zum vibronischen Beitrag I_v der Gesamtbandenintensität. Hier ist der 0-0-Übergang erlaubt und tritt auch in den Spektren auf. Die nächsten Peaks der Serie folgen im Abstand der a_{1g}-Schwingung, der z.B. im Falle des p-Xylols wieder 920 cm^{-1} beträgt.

Nach Platt [14] sind mit den einzelnen Substituenten sog. "Spektroskopische Momente" verbunden, die für den L_b-Übergang in der Ebene des Aromaten senkrecht zur Bindung zum Substituenten liegen. Das Gesamtmoment ergibt sich durch Vektoraddition dieser sog. q-Werte. Die Lage des 0-0-Übergangs läßt sich aus den bei Petruska [13] tabellierten Werten errechnen.

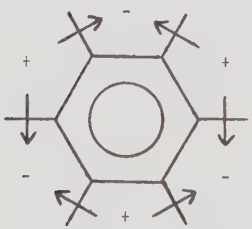


Abb. 6
Lage der spektroskopischen Momente q für die L_b-Bande

Aus der Anordnung der q-Vektoren läßt sich für drei Fälle von Homosubstitution (Substitution mit gleichen Substituenten) ein Verschwinden der Vektorsumme und damit ein elektrisches Übergangsmoment $\vec{\mu}$ gleich Null voraussagen:

a) 1,2,3-tri

b) 1,3,5-tri und

c) hexa Substitution.

Der Theorie folgend dürfte in diesen Fällen im UV-Spektrum wie beim unsubstituierten Benzol nur die vibronische Serie auftreten. Experimentelle Bestätigungen dieser Vorhersage finden sich z.B. in Lit. [13, 15, 16].

2.2. CD von Benzolderivaten

Während im UV-Spektrum der Absorptionskoeffizient ε gemessen wird, der im folgenden Zusammenhang mit dem elektrischen Übergangsmoment $\vec{\mu}$ und der Dipolstärke D steht,

$$D = \mu^2 = \frac{3hc \cdot 10^3 \cdot \ln 10}{8\pi^3 \cdot N_L} \cdot \int_{\lambda_2}^{\lambda_1} \frac{\varepsilon(\lambda)}{\lambda} \, d\lambda \qquad \text{Gleich. 1}$$

mißt man bei der Aufnahme des CD-Spektrums die Differenz

der Absorptionskoeffizienten $\Delta\varepsilon$ für links- und rechtszirkular polarisiertes Licht:

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R \qquad \text{Gleich. 2}$$

Die Verknüpfung zwischen $\Delta\varepsilon$ und dem zum Auftreten eines Cotton-Effekts notwendigen elektrischen Übergangsmoment $\vec{\mu}$ und dem magnetischen Übergangsmoment $\vec{m}$ sowie mit der Rotationsstärke R zeigt Gleich. 3 [2b]:

$$R = \mu \cdot m \cdot \cos(\vec{\mu},\vec{m}) = \frac{3hc \cdot 10 \cdot \ln 10}{32 \cdot \pi^3 \cdot N_L} \cdot \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{\Delta\varepsilon(\lambda)}{\lambda}\, d\lambda$$

Gleich. 3

Aus der Cosinus-Funktion folgt für spitze Winkel zwischen $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$, d.h. $0 \leq (\vec{\mu},\vec{m}) < 90^\circ$, ein positives R. Für stumpfe Winkel, d.h. $90^\circ < (\vec{\mu},\vec{m}) \leq 180^\circ$, gilt, R ist negativ. Stehen $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ senkrecht aufeinander, ist $R = 0$.

Um die zum Auftreten eines Cotton-Effektes notwendigen Komponenten von $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ zu finden, bestimmt man zunächst die Punktgruppe des Chromophors unter Berücksichtigung des Substitutionsmusters. In der folgenden Tabelle ist angegeben, welche Symmetrie die einzelnen Übergänge von substituierten Benzolen im Vergleich zu den entspre-

chenden Übergängen der unsubstituierten Verbindung (Punktgruppe: D_{6h}) haben. Außerdem stehen dort die jeweils zugehörigen Komponenten von $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$.

Pgr. / Übg.	D_{6h}	C_{2v}	D_{2h}	D_{3h}	C_s
L_b	B_{2u}: -	B_2: μ_y, m_x	B_{2u}: μ_y	A_2': m_z	A': μ_x, μ_y, m_z
L_a	B_{1u}: -	A_1: μ_z	B_{1u}: μ_z	A_1': -	A'': μ_z, m_x, m_y
B	E_{1u}: μ_x, μ_y	A_1: μ_z B_2: μ_y, m_x	B_{1u}: μ_z B_{2u}: μ_y	E': μ_x, μ_y	A': μ_x, μ_y, m_z A'': μ_z, m_x, m_y
-	E_{1g}: m_x, m_y	A_2: m_z B_1: μ_x, m_y	B_{1g}: m_z B_{2g}: m_y	E'': m_x, m_y	A': μ_x, μ_y, m_z A'': μ_z, m_x, m_y
	unsubst.	1- oder 1,2-	1,4-od. 1,2,4,5-	1,3,5-	1,2,4-

Tab. 1

Symmetrien analoger Übergänge in unterschiedlichen Punktgruppen (bei unterschiedlicher Substitution). Zur Lage der Koordinatenachsen vergleiche Text.

Neben den schon erwähnten B_{2u}-, B_{1u}- und E_{1u}-Übergängen ist in Tabelle 1 ein E_{1g}-Übergang (jeweils für D_{6h}) aufgeführt. Hierbei handelt es sich um einen von Buenker et al. [17] berechneten magnetisch erlaubten Übergang, der nach Allen und Schnepp [18] B_{2u} energetisch benachbart ist.

Bei Vergleichen von Substanzen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern ist zu beachten, daß in verschiedenen Punktgruppen die Lage der Koordinatensysteme nicht übereinstimmen muß. Sie folgt den üblichen Konventionen [19].

Die von mir synthetisierten BHA-Derivate sind am Benzolring 1,2,4-trisubstituiert. Sie haben somit C_s-Symmetrie. Das Koordinatensystem wird in diesem Falle nach [20] so gewählt, daß x und y in der Ringebene und z senkrecht dazu liegt.

Der L_b-Übergang hat also ein μ_x und μ_y in der Ringebene und ein m_z senkrecht dazu. Der L_a-Übergang hat die drei restlichen Komponenten von $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$. Keiner der beiden Übergänge besitzt also Komponenten von $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ in derselben Richtung. Im Rahmen dieser Betrachtung ist also kein CD zu erwarten, was bei inhärent achiralen Chromophoren [21,22] auch nicht möglich wäre.

In Lit. [15] wird für die Rotationsstärke ein Ansatz gemacht, in dem zu jeder Komponente von $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ des jeweiligen Übergangs im Chromophor die jeweils fehlende Komponente aus einem anderen Übergang im Molekül "gestohlen" wird. Terme, in denen sowohl μ als auch m einer Richtung gestohlen werden, werden wegen des doppelten Verbots vernachlässigt.

Damit ergibt sich bei C_s-Symmetrie für den L_b-Übergang: (vgl. Tab. 1)

$$R = \mu_x \cdot m_{x,s} + \mu_y \cdot m_{y,s} + \mu_{z,s} \cdot m_z \qquad \text{Gl. 4}$$

und für den L_a-Übergang:

$$R = \mu_{x,s} \cdot m_x + \mu_{y,s} \cdot m_y + \mu_z \cdot m_{z,s} \qquad \text{Gl. 5}$$

(Der Index "s" bedeutet gestohlen.)

Zur Interpretation des CD bzw. zu seiner Vorhersage ist es notwendig, die Übergänge zu kennen, aus denen Komponenten von $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ gestohlen werden und das relative Gewicht, mit dem sie zur Gesamtrotationsstärke beitragen.

Einen Anhaltspunkt, ob ein Übergang elektrisch erlaubt ist und ein gestohlenes $\vec{m}$ hat oder umgekehrt, bietet der von Kuhn [23] eingeführte g- bzw. g^I-Wert (vgl. auch

Lit. [24]).

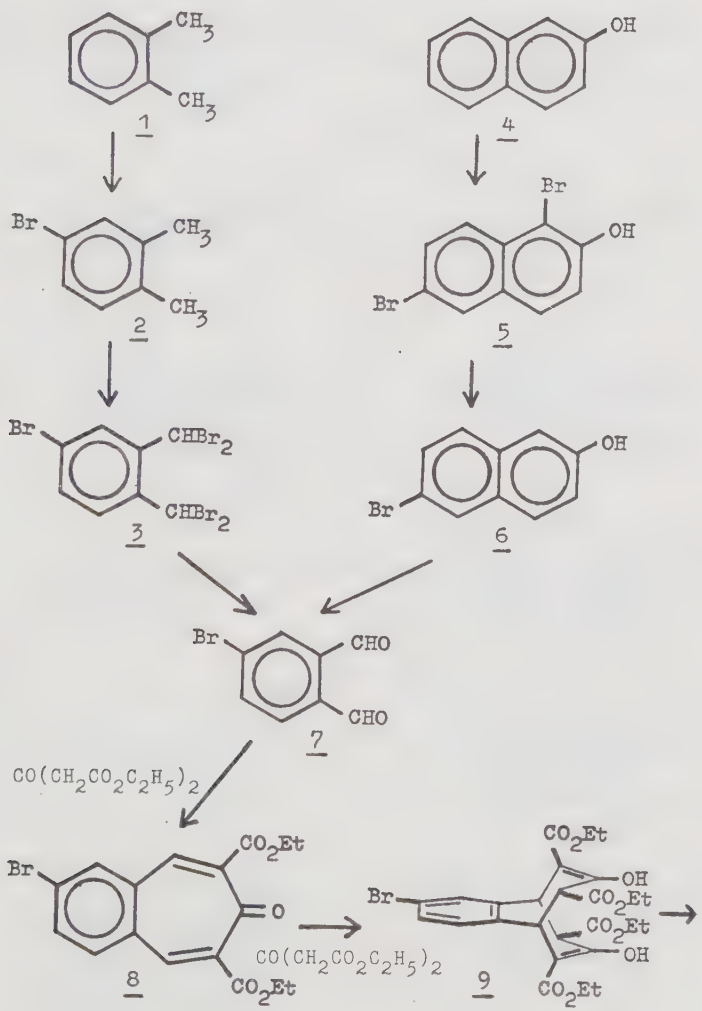
$$g = \frac{\Delta\varepsilon(\lambda)}{\varepsilon(\lambda)} \qquad \text{Gl. 6}$$

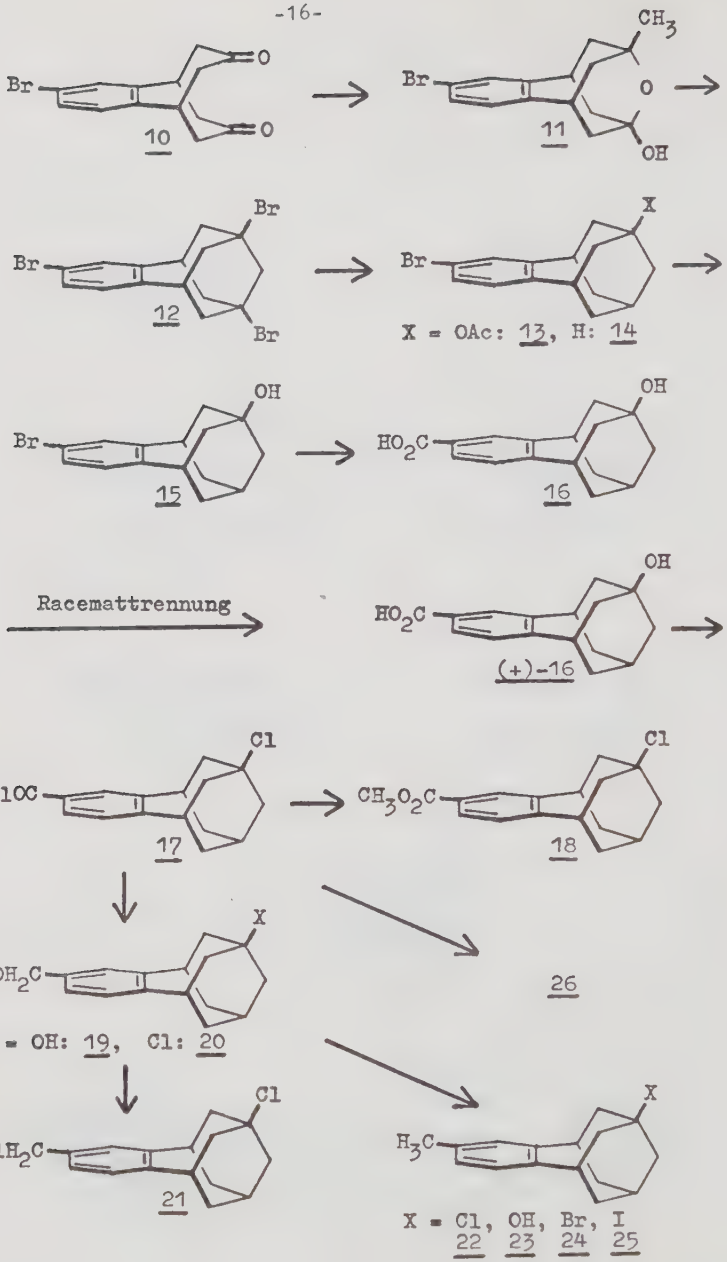
$$g^I = \frac{4 \cdot R}{D} = \frac{4\mu m \cdot \cos(\vec{\mu},\vec{m})}{\mu^2} \qquad \text{Gl. 7}$$

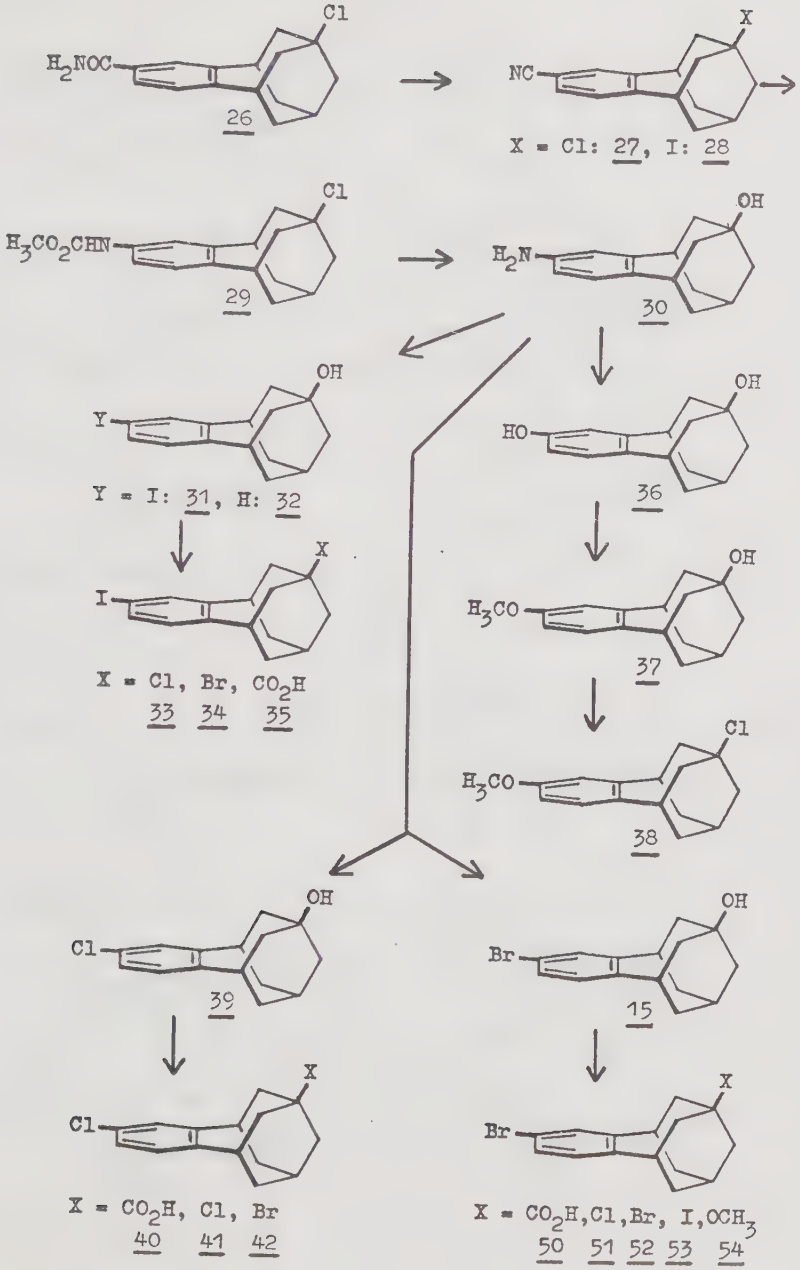
Ist ein Übergang elektrisch erlaubt und magnetisch verboten, ist g^I kleiner als 10^{-2} (meist $\approx 10^{-4}$). Bei elektrisch verbotenen und magnetisch erlaubten Übergängen ist g^I größer als 10^{-2}.

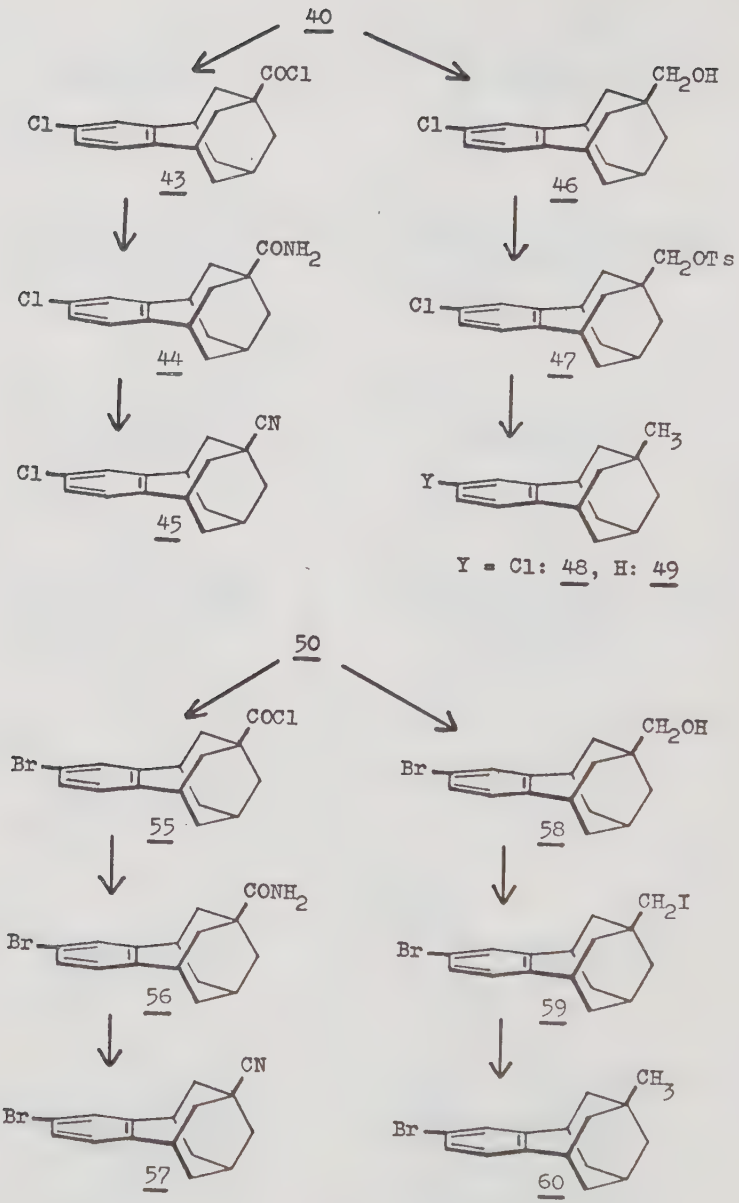
3. Synthese von 1,4'-disubstituierten BHA-Derivaten

3.1. Formelschema




Br
O
O
10
CH3
Br
O
11
OH
Br
Br
12
Br
X
Br
X = OAc: 13, H: 14
OH
Br
15
OH
HO2C
16
Racemattrennung
OH
HO2C
(+)-16
Cl
ClOC
17
Cl
CH3O2C
18
X
HOH2C
X = OH: 19, Cl: 20
26
Cl
ClH2C
21
X
H3C
X = Cl, OH, Br, I
22 23 24 25


Cl
H_2NOC
26
X
NC
X = Cl: 27, I: 28
Cl
H_3CO_2CHN
29
OH
H_2N
30
OH
Y
Y = I: 31, H: 32
X
I
X = Cl, Br, CO_2H
33 34 35
OH
HO
36
OH
H_3CO
37
Cl
H_3CO
38
OH
Cl
39
X
Cl
X = CO_2H, Cl, Br
40 41 42
OH
Br
15
X
Br
X = CO_2H,Cl,Br, I,OCH_3
50 51 52 53 54


40
COCl
Cl
43
CONH2
Cl
44
CN
Cl
45
CH2OH
Cl
46
CH2OTs
Cl
47
CH3
Y
Y = Cl: 48, H: 49
50
COCl
Br
55
CONH2
Br
56
CN
Br
57
CH2OH
Br
58
CH2I
Br
59
CH3
Br
60

3.2. Beschreibung des Synthesewegs

Nachdem sich während meiner Diplomarbeit [25] herausgestellt hatte, daß sich BHA nur mit Mühe und unter Einsatz teurer und stark giftiger thalliumorganischer Reagenzien am Aromaten isomerenrein zu 4'-substituierten Derivaten umsetzen ließ, wurde dieser Substituent jetzt zu Beginn der Synthese eingeführt. Dazu wurde o-Xylol 1 mit Brom unter Eisen-Katalyse in bekannter Weise [26] zum 4-Brom-o-xylol 2 umgesetzt.

Die anschließende Reaktionsfolge bis zur 1-Hydroxy-BHA-4'-carbonsäure 16 verliefen analog zur Synthese in der Diplomarbeit. Die photochemische Bromierung des 4-Brom-xylols 2 unter einer 100 W Reflektorlampe und einer Badtemperatur von zuletzt 180 °C ergab innerhalb von 24 h das α,α,α',α',4-Pentabrom-xylol 3 als hellgelbe, dünnschichtchromatographisch reine Kristalle in einer Ausbeute von 85%.

Bei der Hydrolyse des in 30%igem Oleum gelösten Pentabromids 3 mit verdünnter Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 5 °C erhielt man den 4-Brom-o-phthalaldehyd 7 in Ausbeuten bis 90%. Er fiel als hellgelber bis schwach grün gefärbter Feststoff an.

Alternativ ließ sich der 4-Brom-o-phthalaldehyd 7 durch Ozonolyse von 6-Brom-β-naphthol 6 [27] in Methanol gewinnen. Im Gegensatz zu [28] wurde mit Trimethylphosphit reduktiv aufgearbeitet.

Der Aldehyd 7 wurde mit 2 Äquivalenten Acetondicarbonsäurediethylester umgesetzt, wovon das erste eine Aldolkondensation unter doppelter Wasserabspaltung zum Benzotroponderivat 8 einging. Damit reagierte das zweite Äquivalent in Form einer doppelten Michaeladdition. Aus der ethanolischen Lösung kristallisierten 65% Produkt aus.

Nach Decarboxalkylierung des Tetraesters 9 durch Erhitzen in einer Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Eisessig unter Rückfluß fiel das 4'-Brom-9,10-benzobicyclo[3.3.2]dec-9-en-3,7-dion 10 nahezu quantitativ an. Wasserreste wurden mit Benzol am Wasserabscheider entfernt. Das Produkt kristallisierte aus der Benzol-Lösung.

Die Umsetzung des Diketons 10 mit einer etherischen Gringard-Lösung, bereitet aus Methyljodid und Magnesium, lieferte das cyclische Halbacetal 11 in 60% Ausbeute an kristallinem Material.

Dieses wurde zusammen mit der Mutterlauge über Nacht mit wässeriger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt. Dabei bildete sich das 1,8,4'-Tribrom-BHA 12 auf analoge Weise wie in Lit. [25] beschrieben. Bezogen auf das Diketon 10 belief sich die Ausbeute auf 93%.

Das Tribromid 12 rührte man bei 50 °C mit Zink in Eisessig und verfolgte die Reaktion dünnschichtchromatographisch. Es bildete sich vermutlich über die Zwischenstufe der Dehydroverbindung [25] das 1-Acetoxy-4'-brom-BHA 13. Im Laufe der Reaktion tauchte auf der Dünnschichtplatte ein weiterer Fleck einer unpolaren Substanz auf, bei der es sich um das 4'-Brom-BHA 14 handelte. Die Reaktion wurde sofort nach vollständigem Umsatz des Ausgangsmaterials abgebrochen und das Nebenprodukt mit einer Filtriersäule abgetrennt. Das Acetat fiel als gelbes Öl an, das nur sehr schlecht kristallisierte. Deshalb wurde mit wässeriger Natronlauge unter Zusatz von etwas Ethanol zum Alkohol 15 verseift, der sich besser reinigen ließ. Die Ausbeute von Tribromid zum Alkohol 15 betrug 88%. Außerdem erhielt man 8% 4'-Brom-BHA 14.

Die anschließende Carbonylierung war bereits Gegenstand eingehender Untersuchungen in der Diplomarbeit [25]. Der aromatische Bromalkohol 15 wurde über Nacht in 95%igem

wässerigem Dimethylsulfoxid bei 110 °C in Gegenwart von Benzyltriethylammoniumchlorid und Calciumhydroxid mit Tetracarbonylnickel und Kohlenmonoxid bei Normaldruck umgesetzt. So erzielte man eine etwa 90%ige Ausbeute an 1-Hydroxy-4'-carbonsäure 16, ohne die Hydroxylgruppe schützen zu müssen.

Die Racemattrennung [29] der Säure 16 gelang über das Brucin-Salz. Nach dreimaliger Kristallisation aus 80%-igem wässerigem Ethanol zeigten sowohl das Salz wie auch die rückgewonnene Säure einen konstanten Drehwert. Daß die erhaltene rechtsdrehende Säure auch optisch rein war, konnte später durch NMR-Untersuchungen an einem Derivat mit optisch aktivem Shift-Reagenz nachgewiesen werden. Zahlreiche Bemühungen mit anderen Basen und Lösungsmittelkombinationen, auch das andere Enantiomere der Säure rein zu erhalten, blieben leider erfolglos.

In den folgenden Reaktionen wurden die Substituenten in 1- und 4'-Stellung variiert. Eineinhalbstündiges Erhitzen der Hydroxycarbonsäure 16 mit Thionylchlorid in Benzol führte zum 1-Chlor-säurechlorid 17, das nach Versetzen mit trockenem Methanol den 1-Chlor-carbonsäuremethylester 18 ergab. Das Methylsignal dieses Esters in racemischer Form spaltete im NMR nach Zugabe des optisch aktiven Shift-Reagenzes Tris-(3-(hexafluorpropyl-hydro-

xymethylen)-D-campherato)-europium [30] in zwei getrennte Singuletts auf. Bei entsprechenden Messungen mit optisch aktivem Material trat nur eines dieser Singuletts auf. Damit war bewiesen, daß das Substrat im Rahmen der Meßgenauigkeit der NMR-Integration [31] optisch rein war.

Ließ man durch die Methylenchlorid-Lösung des 1-Chlor-BHA-4'-carbonsäurechlorids 17 trockenes Ammoniakgas perlen, dann erhielt man das entsprechende Amid 26. In einer Variante des Hoffmann-Abbaus [32] kam man durch Reaktion mit Brom in Methanol und zwei Äquivalenten Natriummethanolat zur Zwischenstufe des 1-Chlor-urethans 29, einem nicht kristallisierendem klaren Öl, das in wässeriger Natronlauge zum 1-Hydroxy-4'-amino-BHA 30 hydrolysierte. Das Amin wurde als gelber, unreiner Feststoff isoliert. Die Ausbeute an rohem Amin 30 bezogen auf die Säure 16 betrug 79%.

Andere Substituenten in 4'-Stellung erhielt man aus den Folgereaktionen der Diazotierung des aromatischen Amins 30. Verkochen des Diazoniumchlorids lieferte das 1-Hydroxy-phenol 36 als gelblichen, äußerst schwerlöslichen Feststoff. Dieser wurde ohne weitere Reinigung unter Phasentransfer-Katalyse [33] mit Tetrabutylammoniumbromid mit Methyljodid in Methylenchlorid / wässeriger Natronlauge zum 1-Hydroxy-4'-methoxy-BHA 37 umgesetzt.

Dieses Anisol sublimierte zu sehr schönen, centimeterlangen Kristallnadeln.

Nach Rühren mit Thionylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur und anschließender säulenchromatographischer Reinigung gewann man daraus das entsprechende 1-Chloranisol 38 als klares Öl.

Durch Versetzen der Diazoniumsulfat-Lösung des Amins 30 mit wässeriger Kaliumjodid-Lösung erhielt man nicht nur das gewünschte aromatische Jodid 31, sondern wie sich durch NMR- und gaschromatographischen Vergleich mit authentischem Material herausstellte, auch das am Aromaten reduzierte Produkt 32. Nachdem man durch Erhitzen in wässeriger Salzsäure unter Rückfluß die Hydroxylgruppe in 1-Stellung ins Chlorid 33 überführt hatte, gelang eine säulenchromatographische Trennung mit reinem Petrolether. Aus dem Chlorid 33 konnte mit wässeriger Lauge wieder der Alkohol 31 und daraus durch Erhitzen in Bromwasserstoffsäure das Bromid 34 gewonnen werden. Die drei letzten Produkte fielen als kristalline Verbindungen an.

Der 4'-Jod-alkohol 31 ließ sich nach Koch-Haaf [34] mit Ameisen- und Schwefelsäure zur entsprechenden Carbonsäure 35 carbonylieren.

Der Weg zu den am Aromaten mit Chlor und Brom substituierten Verbindungen führte über eine Variante der Diazonium-Reaktion nach M.P. Doyle et al. [35]. In Acetonitril wurden t-Butylnitrit und Kupfer(II)-chlorid bzw. -bromid vorgelegt, und das Amin portionsweise zugegeben. Nach einigem Rühren, zunächst unter Eiskühlung, dann bei etwa 35 °C, erhielt man nach Aufarbeitung das 1-Hydroxy-chlorid 39 bzw. -bromid 15 in 60-86%iger Ausbeute.
Im Falle der Bromverbindung 15 trat allerdings wie auch in Lit. [35] beschrieben Isomerisierung, d.h. hier Racemisierung auf. Deshalb mußte auf die klassische Sandmeyer-Reaktion [36] mit Kupfer(I)-bromid in Bromwasserstoffsäure zurückgegriffen werden, die mit nur 30% Ausbeute verlief.

Die beiden Alkohole 39 und 15 ließen sich analog zur Jodverbindung 31 in guten Ausbeuten nach Koch-Haaf zu den entsprechenden Säuren 40 bzw. 50 carbonylieren.

Diese Säuren lieferten mit Thionylchlorid in Benzol die Säurechloride 43 bzw. 55 und diese mit trockenem Ammoniak in Methylenchlorid die Amide 44 bzw. 56.

Der Umsatz der Amide 44 und 56 mit Thionylchlorid oder Phosphorylchlorid in verschiedenen oder auch ohne Lö-

sungsmittel führte zwar zu den Nitrilen 45 und 57; diese erhielt man allerdings nur als unreine Öle, die weder kristallisierten noch chromatographisch rein zu erhalten waren.

Erhitzen des 1-Hydroxy-4'-chlor-BHA's 39 mit wässeriger Salzsäure bzw. Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß lieferte die entsprechenden Dihalogenide 41 bzw. 42 auch als Öle, deren vollständige Reinigung nicht gelang.

Dagegen ergab der 4'-Brom-alkohol 15 nach der Reaktion mit Chlor- und Bromwasserstoffsäure die entsprechenden Dihalogenide 51 bzw. 52 als ausgezeichnet kristallisierende Substanzen in guten Ausbeuten.
Die Jodverbindung 53 wurde aus dem tertiären Chlorid 51 durch mehrtägiges Rühren bei Raumtemperatur im Schwefelkohlenstoff in Anwesenheit von Natriumjodid und Zinkchlorid nach [37] dargestellt.

Die durch Koch-Haaf-Synthese erhaltene 4'-Chlor- 40 bzw. 4'-Brom-1-carbonsäure 50 reduzierte man mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether zu den entsprechnden Alkoholen 46 und 58. Die Halogene am Aromaten blieben dabei unberührt. Die Alkohole wurden mit Tosylchlorid in die Tosylate überführt und diese wieder mit Alanat in Ether umgesetzt. Dabei trat allerdings nicht nur Reduktion

der Tosylate zu Methylgruppen ein, sondern auch die Halogene am Benzolring wurden reduziert; teilweise im Falle der Chlorverbindung, vollständig bei der Bromverbindung. Das in untergeordneter Menge entstandene 1-Methyl-4'-chlor-BHA 48 konnte säulenchromatographisch nicht vom 1-Methyl-BHA 49 abgetrennt werden.

Um das Brom-methyl-BHA 60 doch noch zu erhalten, wurde die Hydroxymethylverbindung 58 mit Jodwasserstoffsäure in die Jodmethylverbindung 59 überführt und aus dieser das Jod reduktiv mit Zink in siedendem Eisessig entfernt. Leider ließ sich auch diese Verbindung nicht kristallisieren, obwohl sie laut GC rein war.

Beim Versuch das 1-Hydroxymethyl-4'-brom-BHA 58 mit Pyridiniumdichromat [38] zum Aldehyd zu oxidieren wurde wider Erwarten das 1-Hydroxy-4'-brom-BHA 15 erhalten, das durch Spektrenvergleich identifiziert werden konnte. Eine solche ungewöhnliche Oxidation mit Pyridiniumdichromat unter C-C-Spaltung beobachteten auch K.E. Gilbert et al. [39] an einer anderen Verbindung.

Das 1-Chlor-BHA-4'-carbonsäurechlorid 17 lieferte nach Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und wässeriger Aufarbeitung festes 1-Hydroxy-4'-hydroxymethyl-BHA 19 in 94% Ausbeute. Daraus ließ sich durch

Erhitzen in wässeriger Salzsäure das 1-Chlor-4'-chlormethyl-BHA 21 gewinnen, das aus Petrolether sehr schön kristallisierte.

Bei schonenderer Aufarbeitung erhielt man bei der Alanat-Reduktion den 1-Chlor-4'-benzylalkohol 20. Dieser ließ sich in Eisessig unter Zusatz von etwas Schwefelsäure und Palladium/Kohle zum Methylaromaten 22 hydrieren.

Daraus gewann man durch Hydrolyse mit wässeriger Lauge den 4'-Methyl-1-alkohol 23 in feinen Nadelbüscheln nach Umkristallisation aus Petrolether.

Durch Erhitzen des Alkohols mit Brom- bzw. Jodwasserstoffsäure unter Rückfluß war das 1-Brom- 24 bzw. das 1-Jod-4'-methyl-BHA 25 zugänglich.

Alle synthetisierten 4'-Methyl-Derivate konnten in reiner, kristalliner Form erhalten werden.

Als letztes wurde ein Zugang zu den aromatischen Nitrilen gesucht. Dazu ging man vom schon beschriebenem 1-Chlor-4'-carbonsäureamid 26 aus und spaltete mit Thionylchlorid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur Wasser ab.

Aus dem erhaltenem, kristallinem 1-Chlor-nitril 27 ließ sich das tertiäre Chlor nach einer Methode von J.A. Miller et al. [37] durch Jod substituieren. Während racemisches Jodid 28 kristallisierte, fiel optisch aktives als Öl an, das sich nicht vollständig reinigen ließ.

Vom 1-Chlor-4'-chlormethyl-BHA 21 und vom 1-Brom-4'-methyl-BHA 24 wurde eine Röntgenstrukturanalyse [7] angefertigt, so daß die Absolutkonfiguration aller Derivate bekannt ist.

4. Auswertung der Ergebnisse

4.1. Spektroskopische Daten

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte in einem Zweistrahlgerät [40] mit Meßlösung und reinem Lösungsmittel in gleichen Küvetten. Mit dem Dichrographen wurde der CD der Meßlösung bestimmt und dann zur Kompensation die Nullinie mit reinem Lösungsmittel in derselben Küvette aufgenommen.

Die Substanzen wurden in Isooctan oder Acetonitril gelöst; die Konzentrationen lagen in der Größenordnung von 1 mmol/l. Die Tieftemperaturmessungen erfolgten in MI-13*- oder EPA**-Lösung.

Zur Aufnahme der Gesamtspektren wurden Küvetten mit Schichtdicken zwischen 0,02 und 0,1 cm verwandt. Der Bereich der L_b-Bande wurde nochmals mit 4 bis 10-facher Schichtdicke vermessen.

---

* MI-13: Methylcyclohexan / Isopentan (1:3)

** EPA: Diethylether / Isopentan / Ethanol (5:5:3)

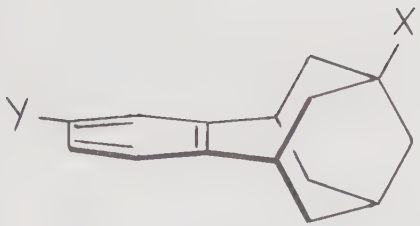


Abb. 7

Y bezeichnet den Substituenten am Aromaten, X den am aliphatischen Brückenkopf. Siehe Abb. 7

Y	X	λ	σ	ε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
COCl	Cl	205,5	49380	20400	
17	Isooc.	210,4	47530	19300	
		218	45900	16100	
		257,5	38830	15400	
		262	38200	15000	Schulter
		284	35200	1970	"
		296	33800	1370	"

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	σ cm^{-1}	ε	Bemerkung
CO_2CH_3	Cl	242,5	41240	12800	
18	Acet.	276	36200	1040	
		285	35100	818	
CH_2OH	OH	215	46500	7660	Schulter
19	Acet.	258	38800	294	"
		266	37600	398	
		274,5	36430	379	
CH_2Cl	Cl	226,5	44150	8450	
21	Isooc.	260	38500	350	Schulter
		267	37500	396	
		274	36500	299	"
		277	36100	276	"
CH_3	Cl	214	46700	7960	
22	Isooc.	255	39200	189	Schulter
		262,5	38100	302	"
		266,8	37480	462	
		270	37000	366	"
		275,5	36300	537	

Y	X	λ	σ	ε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
CH_3	OH	214	46700	7960	
22	Isooc.	248	40300	131	Schulter
		256	39100	247	"
		262	38200	376	"
		266,8	37480	572	
		270	37000	459	"
		275,5	36300	672	
CH_3	Br	213,5	46840	15400	
24	Isooc.	255	39200	345	Schulter
		262	38200	519	"
		267	37500	785	
		271	36400	591	"
		275,5	36300	910	
CH_3	I	216	46300	13700	Schulter
25	Isooc.	224	44600	10700	"
		263	38000	1430	"
		267,5	37380	1680	
		270	37000	1610	"
		276	36200	1720	

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	σ cm^{-1}	ε	Bemerkung
$CONH_2$	Cl	238	42000	11000	
26	Acet.	272	36800	898	Schulter
		283	35300	589	"
CN	Cl	236	42400	7220	
27	Isooc.	242,2	41290	6120	
		264	37900	300	Schulter
		273	36600	365	
		282,2	35440	339	
I	Cl	233,2	42880	14900	
33	Isooc.	238,7	41890	13800	
		259	38600	904	
		271	36900	796	
		281	35600	570	
I	Br	233,5	42830	13600	
34	Isooc.	239,2	41810	12600	
		258	38800	911	
		272	36800	800	
		281,2	35560	577	

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	ν cm^{-1}	ε	Bemerkung
I	CO_2H	232	43100	12000	
35	Acet.	237	42200	10900	Schulter
		263	38000	810	"
		270,5	36970	723	
		280	35700	522	
OCH_3	OH	220	45500	7820	
37	Acet.	226	44300	7820	
		277	36100	1710	
		284	35200	1600	
Cl	OH	219	45700	9780	
39	Isooc.	224,5	44540	9620	
		229	43700	7180	Schulter
		258	38800	268	"
		262,7	38070	405	
		270	37000	626	
		272	36800	455	"
		278	36000	674	

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	σ cm^{-1}	ε	Bemerkung
Cl	CO_2H	221	45300	7500	
40	Acet.	226	44300	7340	Schulter
		256	39100	243	"
		263	38000	345	
		270	37000	495	
		278	36000	488	
Cl	$CONH_2$	222	45100	8090	Schulter
44	Acet.	225	44400	8200	"
		263	38000	491	"
		270	37000	652	
		278	36000	647	
Br	OH	220	45500	8850	Schulter
15	Isooc.	225	44400	8380	"
		232	43100	6740	"
		257	38900	262	"
		263	38000	352	
		270,5	36970	493	
		278,5	35910	500	

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	σ cm^{-1}	ε	Bemerkung
Br	CO_2H	263	38000	355	
50	Acet.	270	37000	467	
		278,5	35910	433	
Br	Cl	220	45500	9410	Schulter
51	Isooc.	225	44400	8970	"
		232	43100	7180	"
		257	38900	240	"
		263	38000	327	
		270,3	37000	464	
		278,5	35910	470	
Br	I	222	45100	15800	Schulter
53	Isooc.	228	43900	14400	"
		236	42400	11100	"
		263	38000	1510	"
		271	36900	1750	
		279	35800	1600	

Y	X	λ	σ	ε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
Br	$CONH_2$	263,5	37950	379	
56	Acet.	270,5	36970	494	
		278,5	35910	464	

Y	X	λ	σ	Δε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
COCl	Cl	214,0	46730	-6,827	Schulter
17	Isooc.	217,4	46000	-8,420	
		256,2	39030	+5,000	
		263,0	38020	+4,760	"
		301,1	33210	-0,073	

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	σ cm^{-1}	Δε	Bemerkung
CO_2CH_3	Cl	241,0	41490	+4,820	
18	Acet.	285,9	34980	-0,104	
CH_2OH	OH	225,5	44330	+2,480	
19	Acet.	252,9	39540	+0,007	
		267,0	37450	-0,003	
		275,5	36300	-0,013	
CH_2Cl	Cl	228,4	43780	+3,030	
21	Isooc.	266,2	37570	+0,029	
		269,0	37170	+0,030	
		276,9	36110	+0,030	
CH_3	Cl	214	46700	+0,36	Schulter
22	Isooc.	225,0	44440	+1,504	
		265,3	37690	+0,026	
		272,4	36710	+0,022	

Y	X	λ	σ	Δε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
CH_3	OH	211	47400	+0,18	Schulter
23	Isooc.	218	45900	+0,80	"
		224,6	44520	+1,710	
		267,6	37370	-0,019	
		276,0	36230	-0,045	
CH_3	Br	212	47200	+0,30	Schulter
24	Isooc.	219	45700	+0,69	"
		226,4	44170	+1,940	
		258,5	38680	+0,036	"
		265,6	37650	+0,053	
		274,6	36420	+0,046	
CH_3	I	220	45500	negativ	
25	Isooc.	232,8	42960	+1,252	
		266,8	37480	+0,276	
		274,2	36470	+0,280	
$CONH_2$	Cl	237,0	42190	+3,920	
26	Acet.	284,3	35170	-0,023	

Y	X	λ	σ	Δε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
CN	Cl	235,2	42520	+5,057	
27	Isooc.	241,6	41390	+4,713	
		268,0	37310	-0,020	
		273,8	36520	-0,064	
		277,0	36100	-0,063	
		282,6	35390	-0,095	
		268,7	37220	-0,021	+ 20 °C
27	MI-13	274,0	36500	-0,057	
		276,7	36140	-0,053	
		282,4	35410	-0,080	
		267,2	37430	-0,017	- 20 °C
27	MI-13	273,9	36510	-0,059	
		276,3	36190	-0,049	
		282,3	35420	-0,083	
		264,9	37750	-0,010	- 60 °C
27	MI-13	268,4	37260	-0,025	
		273,3	36590	-0,070	
		276,2	36210	-0,061	
		282,4	35410	-0,087	

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	σ cm^{-1}	Δε	Bemerkung
		268,2	37290	-0,028	- 100 °C
27	MI-13	273,3	36590	-0,070	
		276,9	36110	-0,069	
		281,8	35490	-0,078	
I	Cl	189.0	52910	+5,033	
33	Isooc.	196	51000	+3,73	Schulter
		210,2	47570	-2,723	
		233,2	42880	+4,020	
		237,4	42120	+4,107	
		254,3	39320	+0,100	
		263,1	38010	+0,102	
		286,0	34970	-0,038	
		268,2	37290	+0,121	+ 20 °C
33	MI-13	278,0	35970	+0,058	
		387	34800	-0,017	
		290	34500	-0,017	
		268,6	37230	+0,106	- 20 °C
33	MI-13	278,9	35860	+0,045	
		286,6	34890	-0,026	
		289,6	34530	-0,023	

Y	X	λ	σ	Δε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
		270,3	37000	+0,118	- 60 °C
33	MI-13	278,2	35950	+0,052	
		286,1	34950	-0,019	
		289,6	34530	-0,018	
		269,5	37110	+0,110	- 100 °C
33	MI-13	277,4	36050	+0,045	
		286,5	34900	-0,022	
		289,6	34530	-0,020	
		269,6	37090	+0,109	- 140 °C
33	MI-13	277,8	36000	+0,049	
		286,4	34920	-0,011	
		291,2	34340	-0,012	
		269,5	37110	+0,108	- 160 °C
33	MI-13	275,9	36250	+0,063	

Y	X	λ	σ	Δε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
I	Br	212,0	47170	-1,100	
34	Isooc.	217	46100	+0,50	Schulter
		235	42600	+4,44	
		238,6	41910	+4,703	
		265,3	37690	+0,222	
		272,7	36670	+0,256	
		281,0	35590	+0,185	
		290,7	34400	-0,024	
		293,5	34070	-0,025	
I	CO_2H	215,4	46430	-2,943	
35	Acet.	237,4	42120	+4,630	
		262	38200	+0,088	
		270	37000	+0,055	Schulter
		277	36100	+0,014	
OCH_3	OH	227,8	43900	+3,200	
37	Acet.	278,2	35950	-0,198	
		284,9	35100	-0,204	

Y Nummer	X Lös.mit.	λ nm	ν̃ cm^{-1}	Δε	Bemerkung
Cl	OH	225,6	44330	+2,990	
39	Isooc.	229	43700	+2,70	Schulter
		264,5	37810	-0,018	
		270,7	36940	-0,049	
		278,5	35910	-0,071	
Cl	CO_2H	216,2	46690	-1,750	
40	Acet.	231,6	43180	+3,380	
		258,7	38650	+0,017	
		267,7	37360	+0,013	
		271,5	36830	-0,009	
		278,8	35870	-0,015	
Cl	$CONH_2$	219,0	45660	-2,500	
44	Acet.	233,2	42880	+3,450	
		264,5	37810	-0,037	
		271,6	36820	-0,051	
		279,2	35820	-0,047	

Y	X	λ	σ	$\Delta\varepsilon$	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
Br	OH	225,4	44370	+2,400	
15	Isooc.	231,0	43290	+2,200	Schulter
		264,0	37880	-0,017	
		271,3	36860	-0,051	
		278,9	35860	-0,066	
		265,0	37740	+0,002	Minimum
15	EPA	270,6	36960	-0,023	+ 20 °C
		278,5	35910	-0,039	
		264,3	37840	-0,005	- 20 °C
15	EPA	270,3	37000	-0,037	
		278,1	35960	-0,043	
		262,7	38070	-0,014	- 60 °C
15	EPA	270,5	36970	-0,052	
		277,7	36010	-0,043	
		262,4	38110	-0,012	- 100 °C
15	EPA	269,7	37080	-0,055	
		277,4	36050	-0,040	

Y	X	λ	σ	Δε	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
		263,0	38020	-0,016	- 130 °C
15	EPA	269,7	37080	-0,058	
		277,1	36090	-0,037	
Br	CO_2H	214,2	46690	-1,936	
50	Acet.	230	43500	+3,00	Schulter
		234,0	42740	+3,437	
		272,1	36750	-0,016	
		278,7	35880	-0,014	
Br	Cl	226,5	44150	+2,623	
51	Isooc.	232,0	43100	+2,527	
		254,7	39260	+0,028	
		260,3	38420	+0,030	
		268,1	37300	+0,036	
		277,0	36100	+0,022	
Br	I	214,4	46640	+2,220	
53	Isooc.	235,6	42440	+3,613	
		271,2	36870	+0,642	
		279,3	35800	+0,647	

Y	X	λ	σ	$\Delta\varepsilon$	Bemerkung
Nummer	Lös.mit.	nm	cm^{-1}		
Br	$CONH_2$	219,0	45660	-2,930	
56	Acet.	235,4	42480	+3,467	
		260,0	38460	+0,041	Schulter
		268,5	37240	+0,033	
		276,4	36180	+0,017	

4.2. Spektren (Auswahl)

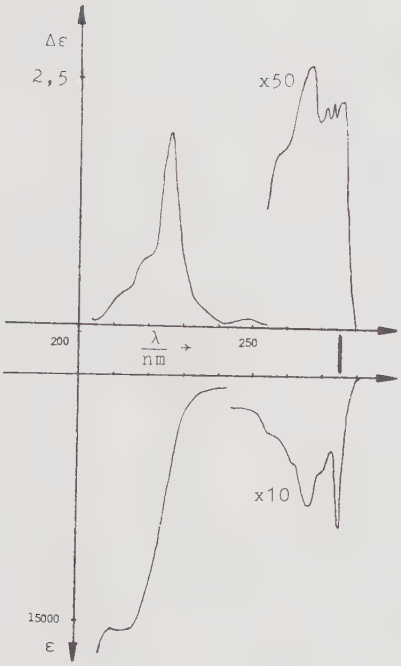


Abb. 8a

1-Br-4'-CH_3-BHA 24

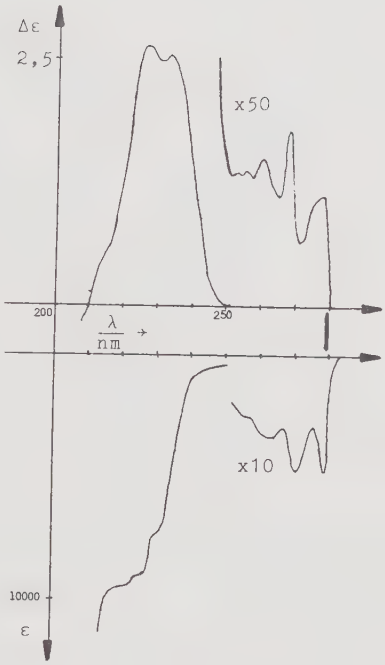


Abb. 8b

1-Cl-4'-Br-BHA 51

Die eingezeichneten Balken geben die Lage des nach Petruska [13] berechneten 0-0-Übergangs an.

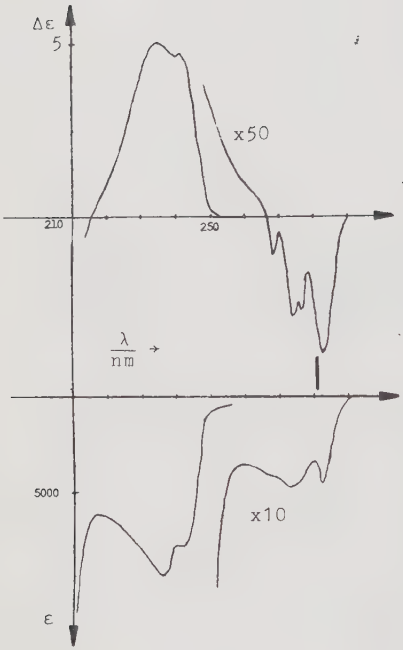


Abb. 8c
1-Cl-4'-CN-BHA 27

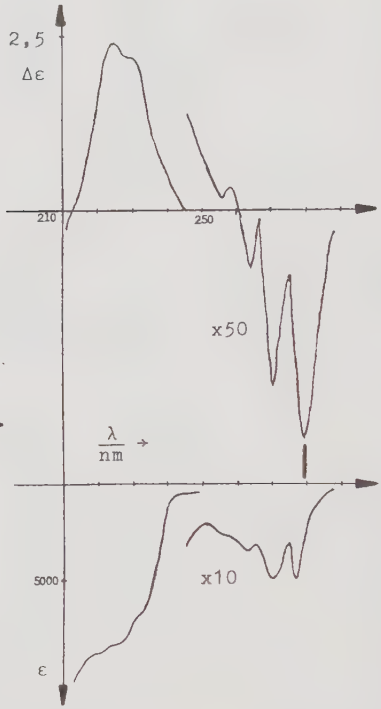


Abb. 8d
1-OH-4'-Br-BHA 15

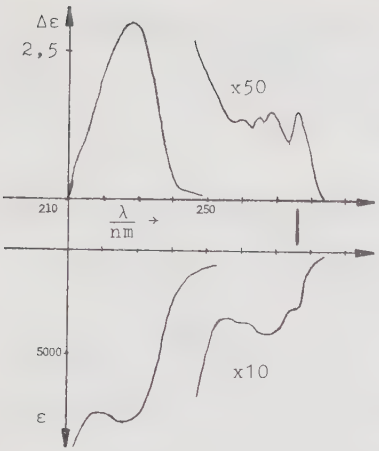


Abb. 8e
1-Cl-4'-CH_2Cl-BHA 21

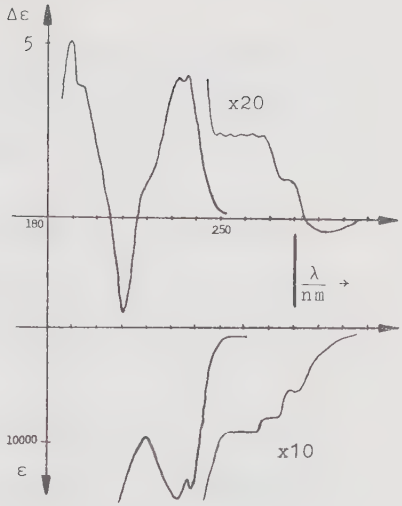


Abb. 8f
1-Cl-4'-I-BHA 33

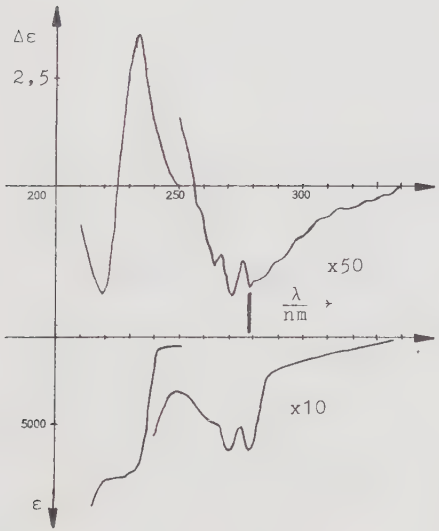


Abb. 8g
1-$CONH_2$-4'-Cl-BHA 44

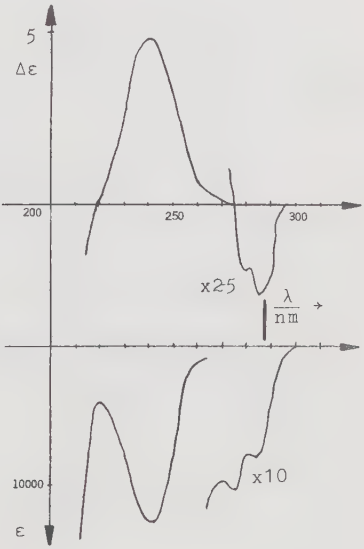


Abb. 8h
1-Cl-4'-CO_2CH_3-BHA 18

4.3. Beschreibung der UV- und CD-Spektren und Versuch einer Deutung im Bereich der L_b-Bande

4.3.1. Feinstruktur der L_b-Bande

Die L_b-Banden liegen in den UV-Spektren aller vermessenen Verbindungen, die kein Säurederivat als Substituenten tragen, im Bereich zwischen 250 und 290 nm und sind deutlich von den anderen Banden der Spektren abgegrenzt. Demgegenüber überschneiden sich die L_a- mit den B-Banden und sind in manchen Fällen nur als Schulter zu erkennen. Diese Überlagerung führt auch zu zu hohen ε-Werten im L_a-Bereich.

Wie im Kapitel 3.1. dargelegt, sollte bei 1,2,4-trisubstituierten Benzolen innerhalb der L_b-Bande eine substitutionsinduzierte Schwingungsserie auftreten, die mit dem 0-0-Übergang beginnt. Tatsächlich ist der 0-0-Übergang in fast allen UV-Spektren sehr deutlich zu erkennen. Im restlichen Teil der L_b-Banden treten weitere Maxima und Schultern auf, aber die Feinstruktur ist meist nicht klar genug, um einzelne Schwingungsserien herauslesen oder gar die Wellenzahl (in cm^{-1}) der totalsymmetrischen (a_1) "Atmungsschwingung" bestimmen zu können.

Die Lage des 0-0-Übergangs von Benzolderivaten inner-

halb der L_b-Bande läßt sich mit der von Petruska [13] angegebenen Formel und den tabellierten Substituentenparametern l und v berechnen.

Für die Gerüstreste wurden bei der Berechnung die Werte für Methyl (mit Ortho-Korrektur) eingesetzt. Somit wurde die unterschiedliche Substitution am Brückenkopf nicht berücksichtigt. Daß diese Vernachlässigung sinnvoll ist, wird experimentell bestätigt: bei gleicher Substitution am Aromaten und unterschiedlicher am Brükkenkopf ist die Lage der 0-0-Übergänge nahezu konstant. In Tabelle 2a) und b) sind die Werte für verschiedene am Aromaten mit Methyl bzw. mit Brom substituierte Derivate angegeben.

X^*	Cl	Br	I	OH
0-0 / cm^{-1}	275,5	275,5	276	275,5

Tab. 2a)
$Y^* = CH_3$

*: vgl. Abb. 7

X^*	Cl	I	OH	CO_2H	$CONH_2$
$\frac{0\text{-}0}{cm^{-1}}$	278,5	279	278,5	278,5	278,5

Tab. 2b)

Y^* = Br

*: vgl. Abb. 7

In Tabelle 3 sind die nach Lit. [13] berechneten Werte den experimentellen gegenübergestellt:

Y^*	$\frac{\lambda_{0\text{-}0,ber}}{nm}$	$\frac{\lambda_{0\text{-}0,exp}}{nm}$	$\frac{Differenz}{nm}$
Cl	278,9	278,0	+0,9
Br	279,2	278,5	+0,7
I	280,3	281,0	-0,7
CH_3	275,5	275,5	±0,0
CH_2Cl	277,5	277,0	+0,5
CH_2OH	274,1	274,5	-0,4

Y*	$\lambda_{0\text{-}0,ber}$ nm	$\lambda_{0\text{-}0,exp}$ nm	Differenz nm
OCH_3	284,7	284,0	+0,7
CN	281,2	282,2	-1,0
COCl	288,1**	295 Schulter	-7
CO_2CH_3	288,1**	285	+3
$CONH_2$	288,1**	283 Schulter	+5

Tab. 3

*: vgl. Abb. 7

**: für Y = CO_2H

Man erkennt eine sehr gute Übereinstimmung außer bei dem aromatischem Carbonsäurechlorid, -ester und -amid. Die Differenzen bei letzteren Verbindungen sind nicht verwunderlich, da in Ermangelung geeigneter Werte mit den Inkrementen für Carbonsäure gerechnet wurde. Außerdem ist der entsprechende Peak im Spektrum des Esters recht breit, und beim Säurechlorid und Amid sind gar nur Schultern zu erkennen.

Im CD treten die 0-0-Übergänge nicht so prägnant hervor wie im UV, meist sind sie jedoch gut zu erkennen. Vgl. Abb. 8a-h.

Eine besonders klare Feinstruktur der L_b-Bande zeigt das CD-Spektrum des 1-OH-4'-Br-BHA (Abb. 8d). Es weist negative Maxima bei den Wellenzahlen 38880, 37810, 36820 und 35820 cm^{-1} auf. Die Differenzen sind 1070, 990 und 1000 cm^{-1}. Es handelt sich um die substitutionsinduzierte Schwingungsserie, die mit dem 0-0-Übergang beginnt und sich in Abständen der totalsymmetrischen (a_{1g}) "Atmungsschwingung" fortsetzt. Diese Schwingung hat hier eine durchschnittliche Wellenzahl von 1020 cm^{-1}.

Bei der Absolutkonfiguration wie in Abbildung 1 lassen sich für das Vorzeichen des CD innerhalb der L_b-Bande - ein Vorzeichenwechsel innerhalb der Bande tritt in keinem Fall auf - folgende Trends feststellen: $\Delta\varepsilon$ der Brückenkopfhalogenide ist positiv, wenn der Benzolring mit Chlor, Brom, Jod, Methyl, Chlormethyl, bzw. negativ, wenn er mit einem Carbonsäurederivat substituiert ist. Ist der Brückenkopfsubstituent Hydroxyl, Carbonsäure oder Carbonsäureamid, dann ist das Vorzeichen von $\Delta\varepsilon$ für die Halogenide entgegengesetzt. Vgl. Tabelle 4, in der die $\Delta\varepsilon$-Werte der 0-0-Übergänge geordnet nach Substituentengruppen aufgeführt sind.

Y* \ X*	Cl	Br	I	OH	CO_2H	$CONH_2$
Cl				-0,071	-0,015	-0,047
Br	+0,022		+0,647	-0,066	-0,014	(+0,017)
I	+0,102	+0,185			(+0,010)	
CH_3	+0,022	+0,046	+0,280	-0,045		
CH_2Cl	+0,030					
CH_2OH				-0,013		
OCH_3				-0,204		
CN	-0,095					
COCl	-0,073					
CO_2CH_3	-0,104					
$CONH_2$	-0,023					

Tab. 4 *: vgl. Abb.7

Δε-Werte des 0-0-Übergangs innerhalb der L_b-Bande

Aus dem rechten, unteren Feld in Tabelle 4 stehen aus synthetischen Gründen leider keine Derivate zur Verfü-

gung. Es bleibt zu prüfen, ob die entsprechend substituierten Verbindungen - wie vermutet - einen positiven CD innerhalb der L_b-Bande aufweisen. Auch bei den Methoxy, Chlor- und Hydroxymethyl-Aromaten wäre es wünschenswert, Derivate mit Substituenten am Brückenkopf aus dem jeweiligen anderen Feld zu haben, um die Konsistenz der Einteilung abzusichern.

Im oberen rechten Feld von Tabelle 4 liegen zwei Verbindungen mit "falschem" Vorzeichen, nämlich das 1-$CONH_2$-4'-Br- und das 1-CO_2H-4'-I-BHA. Wie der Verlauf der CD-Kurven zeigt handelt es sich hierbei um eine Überlappung mit der Nachbarbande bzw. um eine Überlagerung mit einer nicht identifizierten Jod-Bande.

4.3.2. Theorie zur Erklärung des CD der L_b-Bande

Vergleicht man bei den 1-Chlor-Derivaten für verschiedene Substituenten deren Spektroskopisches Moment q [13] mit dem CD am O-O-Übergang, sieht man, daß zwar kein linearer Zusammenhang besteht, aber außer im Fall von Chlormethyl stimmen sie im Vorzeichen überein, und das Vorzeichen von q für Chlormethyl ist nach [13] unsicher. Vergleiche Tabelle 5.

Y*	Br	I	CH_3	CH_2Cl	CN	CO_2CH_3
q	6	8	5,0	(-)5	-11	-17
$\Delta\varepsilon$	+0,022	+0,102	+0,022	+0,030	-0,095	-0,104

Tab. 5 *: vgl. Abb. 7

q- und $\Delta\varepsilon$-Werte von am Aromaten unterschiedlich substituierten 1-Chlor-Derivaten.

Die q-Werte für die Alkylreste des Gerüsts sind positiv. Damit ergibt sich entsprechend für unterschiedliches Vorzeichen von q des Substituenten Y folgendes Bild:

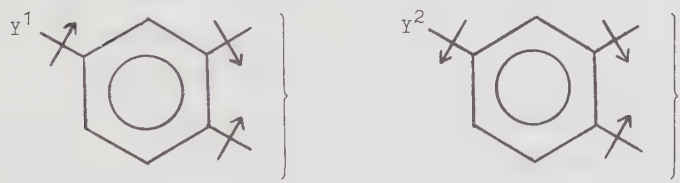


Abb. 9 a) b)

Anordnung der Spektroskopischen Momente nach Platt [14]

mit a) q für Y^1 positiv und b) q für Y^2 negativ.

Die Orientierung des zuerst gezeichneten Pfeiles ist willkürlich. Die Orientierung aller weiteren folgt dann zwangsläufig entsprechend Abbildung 6.

Nach Gleichung 4 benötigt man zum Auftreten eines CD in der vorliegenden Symmetriegruppe ein elektrisches Moment in der Ringebene (μ_x oder μ_y) und die jeweils zugehörige gestohlene Komponente eines magnetischen Moments ($m_{x,s}$ bzw. $m_{y,s}$) oder ein m_z senkrecht zur Ringebene und ein gestohlenes $\mu_{z,s}$. Der letztgenannte Fall ist der wahrscheinlichere, da kein Elektronenübergang in der Nähe ist, aus dem ein magnetisches Moment mit Komponenten in der Benzolebene zu stehlen wäre.

Ein m_z bedeutet eine Rotation von Ladung in der Ringebene, erzeugt durch die Übergangsmomente $\vec{\mu}$. Es ist notwendig, die Lage der Momentpfeile in Bezug auf den Mittelpunkt des aromatischen Systems zu kennen. Zu diesem Zweck betrachtet man die Elektronenübergänge am un- und am einfach substituierten Benzol. Vergleiche Abbildung 10. Vom Substituenten ist das höchstliegende p_z-Orbital eingezeichnet.

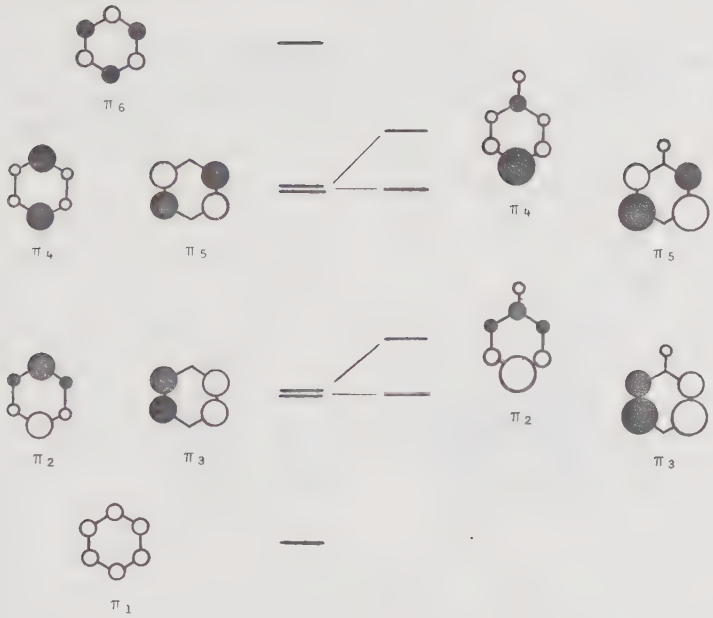


Abb. 10
Elektronenübergänge beim Benzol und beim monosubstituierten Benzol

Man sieht, bei Substitution werden durch eine zusätzliche antibindende Wechselwirkung das π_2- und das π_4-Orbital energetisch angehoben. Durch die induktive Wirkung von Substituenten wie Alkyl oder Halogen wird die Elektronendichte an den dem Substituenten gegenüber liegenden Kohlenstoffen erhöht. So erhält man für die Übergänge $\pi_2 \rightarrow \pi_5$ und $\pi_3 \rightarrow \pi_4$ - nur diese ergeben ein

elektrisches Moment in der Ringebene, senkrecht zum Substituenten - folgendes Bild, wenn man Ausgangs- und Endorbital formal multipliziert und daraus die Ladungen ermittelt (Lit. [2b], S. 382).

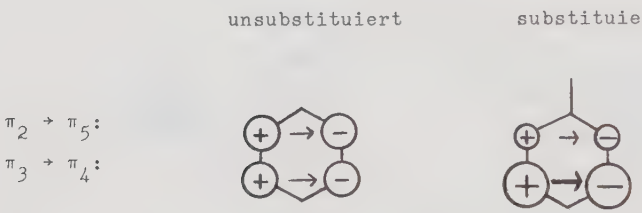


Abb. 11

Polarisierung der Übergänge $\pi_2 \rightarrow \pi_5$ und $\pi_3 \rightarrow \pi_4$

Es zeigt sich, daß bei substituierten Verbindungen der resultierende Momentpfeil auf der vom Substituenten abgewandten Seite des Mittelpunktes liegt, während er beim Benzol durch den Mittelpunkt verläuft. In Abbildung 12a sind die Momentpfeile entsprechend eingezeichnet. Die Orientierung des zuerst eingezeichneten Momentpfeiles ist wieder willkürlich gewählt worden. Die Orientierung der anderen folgt daraus zwangsläufig unter der Voraussetzung, daß alle q-Werte gleiches Vorzeichen haben. Unter diesen Bedingungen ergibt sich eine Ladungsrotation gegen den Uhrzeigersinn, wenn man

von oben auf das Molekül blickt. m_z ist somit nach der "Rechte-Hand-Regel" nach oben orientiert. Vergleiche Abbildung 12b.

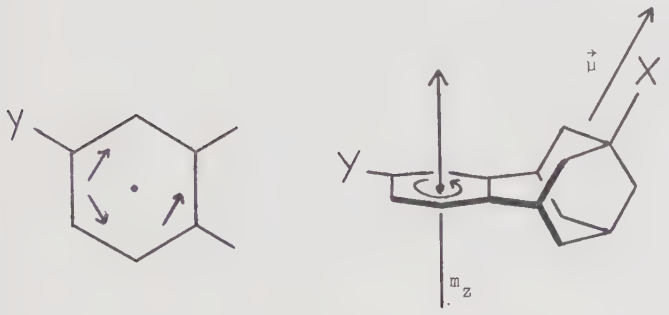


Abb. 12 a) b)
Maßgebliche elektrische und magnetische Momente

Das gestohlene elektrische Moment wird wahrscheinlich von einem $\sigma \rightarrow \sigma^*$-Übergang geliefert, der entlang der C-X-Bindungsrichtung polarisiert ist. Die richtige Orientierung findet man anhand von Abbildung 12. Die Pfeile in Abb. 12a sind alle nach rechts gerichtet. Damit trägt der Aromat links eine positive und rechts, in Richtung des Substituenten X, eine negative Partialladung. Eine günstige Wechselwirkung ergibt sich, wenn die C-X-Bindung links positiv und rechts negativ pola-

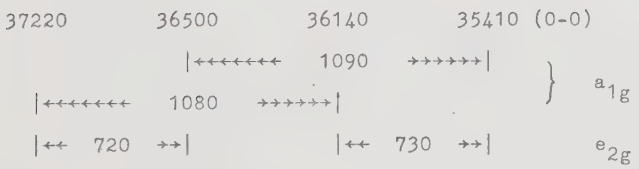
risiert ist. $\vec{\mu}$ weist mithin von links (unten) nach rechts (oben).

Da m_z und $\vec{\mu}$ einen spitzen Winkel miteinander bilden, ergibt sich nach Gleichung 3 ein positiver CD. Dieser wird auch experimentell gefunden bei allen Derivaten, die am Aromaten kein Carbonsäurederivat und am Brückenkopf kein Hydroxyl oder Carbonsäurederivat als Substituenten tragen. In den letztgenannten Fällen sind sicher weitere oder andere Übergänge am Zustandekommen des CD's der L_b-Bande beteiligt. Eine Deutung steht hierfür noch aus.

Hätte man in Abbildung 12 den zuerst eingezeichneten Pfeil entgegengesetzt orientiert, müßte sich auch die Orientierung aller anderen Momentpfeile umkehren. Auch in diesem Fall ergäbe sich ein spitzer Winkel zwischen $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ und somit nach Gleichung 3 ein positives $\Delta\varepsilon$.

4.3.3. Tieftemperatur-CD innerhalb der L_b-Bande

Von drei Substanzen wurden CD-Spektren bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen. Im Spektrum von 1-Cl-4'-CN-BHA, gelöst in MI-13, traten im untersuchten Bereich bei +20 °C wie im entsprechendem Isooctan-Spektrum (Abb. 8c) vier negative Maxima auf: der 0-0-Übergang liegt bei 35410 cm^{-1}. Der übernächste Peak in kurzwelliger Richtung liegt 1090 cm^{-1} entfernt. Diese beiden Peaks gehören zur substitutionserlaubten Serie. Die anderen Peaks sind vibronisch erlaubte Übergänge: dem 0-0-Übergang folgt der nächst kürzerwellige im Abstand von 730 cm^{-1}. Von letzterem liegt der übernächste 1080 cm^{-1} entfernt. Somit ergibt sich für die a_{1g}-Schwingung (vgl. Kapitel 2.1.) eine Wellenzahl von durchschnittlich 1085 cm^{-1} und für die e_{2g}-Schwingung ein Wert von 725 cm^{-1}. Siehe Tabelle 6.



Tab. 6
Lage der Maxima von $\Delta\varepsilon$ innerhalb der L_b-Bande von 1-Cl-4'-CN-BHA (Angaben in cm^{-1})

Während die Lage der Maxima beim Abkühlen weitgehend konstant bleibt, ändern sich die Intensitäten regelmäßig: wie aus Abbildung 13 ersichtlich erhöhen sich die Intensitäten der substitutionserlaubten Übergänge leicht bei Temperaturerniedrigung von +20 auf -20 °C. Bei -60 °C sind sie noch stärker erhöht und bleiben bei -100 °C auf diesem Niveau, bzw. die Intensität des 0-0-Übergangs wird geringer.

Die Intensitäten der schwingungserlaubten Übergänge fallen bei der gleichen Temperaturvariation zunächst leicht und steigen dann an.

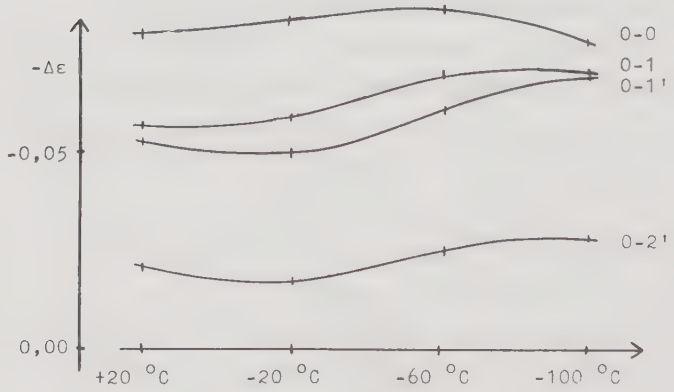


Abb. 13

Bandenintensitäten bei Tieftemperatur-CD's von 1-Cl-4'-CN-BHA

Insgesamt schwanken die Intensitäten nur in einem eng begrenztem Bereich, was sich auch in der geringen absoluten Größe des Temperatur-Index $I_{T_1}^{T_2}$ (vgl. Lit. [1a] S. 335) ausdrückt (vgl. Tabelle 8).

$$I_{T_1}^{T_2} = \frac{\Delta\varepsilon_{max}(T_2) - \Delta\varepsilon_{max}(T_1)}{\Delta\varepsilon_{max}(T_1)} \cdot 100 \quad (\%)$$

Gleich. 9

T_2 ist die höhere, T_1 die niedrigere Temperatur

T_2 / °C	+20	+20	+20
T_1 / °C	-20	-60	-100
$I_{T_1}^{T_2}$ (%)	-3,6	-8,0	+2,6

Tab. 8

Temperatur-Index innerhalb der L_b-Bande von 1-Cl-4'-CN-BHA (O-O-Übergang)

Dieses Verhalten ist nicht verwunderlich, da es sich um eine Verbindung mit konformativ starrem Gerüst mit rotationssymmetrischen Substituenten handelt.

Auf die regelmäßige Feinstruktur des Isooctan-Spektrums von 1-OH-4'-Br-BHA (Abb. 8d) ist bereits verwiesen worden. Im entsprechenden EPA-Spektrum bei +20 °C tauchen weitere Schultern auf, die sich nicht zuordnen lassen. Die Intensitäten sind geringer als in unpolarer Lösung. Bei Temperaturerniedrigung wird der 0-0-Übergang bis -60 °C etwas intensiver und fällt bei weiterer Kühlung bis -130 °C wieder leicht ab. Die kürzerwelligen negativen Maxima werden dagegen beim Abkühlen erheblich größer, besonders der Peak bei 270 nm. Er hat $\Delta\varepsilon$-Werte von -0,024, -0,037, -0,052, -0,055 und -0,058 bei +20, -20, -60, -100 bzw. -130 °C.

Die starke Temperaturabhängigkeit erklärt sich wahrscheinlich aus einer Einschränkung der freien Drehbarkeit der Hydroxylgruppe beim Abkühlen, was eine Bevorzugung bestimmter Rotamere bedeutet.

Bei den Tieftemperatur-CD's von 1-Cl-4'-I-BHA bleibt der Bereich zwischen 250 und 280 nm zwischen +20 und -160 °C nahezu unverändert (vgl. Abb. 8f). Eine zusätzliche negative Bande zwischen 282 und 305 nm wird beim Abkühlen zunächst etwas intensiver, fällt bei -130 °C auf die halbe Intensität ab und ist bei -160 °C ganz verschwunden.

4.4. Kürzerwellige Banden

Wie bereits in Kapitel 4.3. erwähnt erscheint die L_a-Bande im UV nur als flaches Maximum oder als Schulter wegen Überlagerung mit der B-Bande. Letztere wurde in ihrem kurzwelligen Bereich nicht ausgemessen.

Wenn keine Carbonsäurederivate oder Jod als Substituenten vorliegen, findet man im Bereich von etwa 210 bis 240 nm einen positiven CD mit einem $\Delta\varepsilon_{max}$ zwischen 1,5 und 5.

Bei Verbindungen, die Carbonsäurederivate als Substituenten tragen, wird der CD unterhalb von 215 bis 225 nm negativ. Sitzt der Substituent in 1-Stellung, dann findet man ein negatives Maximum bei etwa 217 nm (vgl. Abb. 8g). Es fragt sich, ob es sich hier um Couplets infolge Exiton-Aufspaltung [41] handelt. Wäre dieses der Fall, könnte bei Kenntnis der Richtung der Vektoren der beiden elektrischen Momente und der relativen Energie der verschiedenen Anordnungen wie bei den 9,9'-Spirobifluoren-Derivaten [41] die Absolutkonfiguration bestimmt werden. Bei meinen Verbindungen liegt allerdings wahrscheinlich keine Exitonaufspaltung vor, da die Kurven nicht die hohe Symmetrie von Couplets aufweisen und die Absolutbeträge von $\Delta\varepsilon_{max}$ zu gering sind. Auch bei

den 5,5'-disubstituierten 2,2'-Spirobiindanen [42] erhält man nur Couplets im Bereich der L_a-Bande, wenn beide Benzole mit Carbonsäurederivaten substituiert sind, d. h. wenn die elektrischen Übergangsmomente besonders groß sind.

Die Lage der L_a- und B-Bande von substituierten Benzolen läßt sich mit den von Petruska [13] tabellierten Werten grob berechnen. Die in Tabelle 7 angegebenen Werte erhielt man, indem man für unsubstituiertes Benzol vom Wert 205 nm ($\hat{=}$48780 cm^{-1}; Maximum der L_a-Bande) ausging und für die Gerüstreste den Methylwert einsetzte. Für die 4'-Methyl-BHA's zog man vom Grundwert 48780 cm^{-1} den Wert für 1,2,4-Trimethyl ab. Bei anders substituierten Verbindungen substrahierte man vom Grundwert das Inkrement für den jeweiligen Substituenten und die Differenz der Werte von 1,2,4-Trimethyl und 1-Methyl. Durch dieses Verfahren ergeben sich natürlich Ungenauhigkeiten.

In Tabelle 7 ist für verschiedene Verbindungen die berechnete Lage der L_a-Bande mit den experimentellen Daten gegenübergestellt. Auf eine Berechnung der Lage der B-Bande wurde verzichtet, da keine entsprechenden experimentellen Daten vorliegen.

Y*	X*	λ_{ber}	λ_{exp} Δε/Bemerkung	λ_{exp} Δε/Bemerkung
CH_3	Cl	219,4	214 +0,36 Sch	225,0 +1,504 Max
CH_3	Br	219,4	219 +0,69 Sch	226,4 +1,940 Max
CH_3	OH	219,4	218 +0,80 Sch	224,6 +1,710 Max
Cl	OH	224,8	225,6 +2,990 Max	229 +2,70 Sch
Br	Cl	230,0	232,0 +2,527 Max	226,5 +2,623 Max
Br	OH	230,0	231,0 +2,200 Sch	225,4 +2,400 Max
I	Cl	239,9	237,4 +4,107 Max	233,2 +4,020 Max
I	Br	239,9	238,6 +4,703 Max	235 +4,44 Max

Y*	X*	λ_{ber}	λ_{exp} Δε/Bemerkung	λ_{exp} Δε/Bemerkung
CH_2Cl	Cl	228,9	228,4 +3,030 Max	
OCH_3	OH	229,5	227,8 +3,200 Max	
CN	Cl	235,4	235,2 +5,057 Max	241,6 +4,713 Max
CO_2CH_3	Cl	247,0**	241,0 +4,820 Max	
$CONH_2$	Cl	247,0**	237,0 +3,920 Max	

Tab. 7

*: vgl. Abb 7

**: für Y = CO_2H

Berechnete Wellenlänge der L_a-Bande im Vergleich mit experimentellen Daten aus diesem Bereich. ("Max" bedeutet Maximum; "Sch" steht für Schulter)

Bei den meisten Verbindungen stimmen berechnete und experimentelle Lage der L_a-Bande recht gut überein. Oft tauchen in diesem Wellenlängenbereich aber noch weitere Maxima oder Schultern auf. Bei den beiden 4'-Brom-Derivaten in Tabelle 7 stellen die Maxima offensichtlich Reste einer Feinstruktur dar. Darauf lassen ihre Abstände von 1047 (1-Cl) bzw. 1076 cm^{-1} (1-OH) und die Tatsache, daß die Lage der Maxima der geglätteten Kurven gut mit den berechneten Werten übereinstimmen, schließen.

Anders verhält es sich bei den 4'-Methyl-Derivaten. Bei diesen findet man bei der berechneten Wellenlänge im Spektrum nur eine Schulter, während das Maximum bei etwa 225 nm liegt (vgl. Tab. 7 und Abb. 8a). Hier handelt es sich wahrscheinlich um den von Allen und Schnepp [18] postulierten E_{1g}-Übergang (Benzol-Nomenklatur; vgl. Kapitel 2.2.). Dafür spricht, daß bei den entsprechenden Wellenlängen im UV weder Maxima noch Schultern zu finden sind. Dagegen scheinen die mit etwa $3 \cdot 10^{-4}$ recht kleinen g-Werte [23] zu sprechen. Sie sollten für elektrisch verbotene und magnetisch erlaubte Übergänge größer als 10^{-2} sein. Allerdings findet man in den UV-Spektren eine Überlagerung mit den Ausläufern der B-Bande, sodaß die gemessenen ε-Werte zu groß und nach Gleichung 6 die g-Werte unrealistisch klein sind.

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Nachdem H. Klein [43] den Zugang zum Benzohomoadamanten bzw. zu in 1-Stellung substituierten Derivaten (vgl. auch [44]) ausgehend von 9-Oxa-BHA-Derivaten [45,46] gefunden hatte, bot sich dieses konformativ starre Gerüst zur Untersuchung des Benzolchromophors an.

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von chiralen 1,4'-disubstituierten BHA-Derivaten und ihre Racematspaltung beschrieben. Hier werden meines Wissens die ersten optisch aktiven Verbindungen mit diesem Gerüst erwähnt. Die Absolutkonfiguration stellte man mittels Röntgenstrukturanalyse zweier Derivate fest. Aufgrund des Synthesewegs ist sie für alle optisch aktiven Derivate gleich.

Die UV- und CD-Daten werden diskutiert. Die Besonderheit der behandelten Verbindungen ist, daß die Substituenten in symmetriebedingten Knotenebenen des Benzolchromophors liegen. Eine Beschreibung des CD durch eine Sektorregel ist hier somit prinzipiell unmöglich.

Das Vorzeichen des CD's der L_b-Bande läßt sich für die meisten Derivate mit einem im Benzolring lokalisierten, magnetischem Moment (senkrecht zur Ringebene) und ei-

nem gestohlenen elektrischem Moment aus einem $\sigma \rightarrow \sigma^*$-Übergang der Bindung des Substituenten in 1-Stellung mit dem Gerüst erklären.

Bei einigen Verbindungen findet man im CD eine Bande im Bereich von 220 bis 230 nm, die vom elektrisch verbotenem, magnetisch erlaubtem Übergang [18] nach E_{1g} (bei D_{6h}) herrührt.

5. Experimenteller Teil

5.1. Methoden und Hilfsmittel

Zur Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren wurden die Geräte T 60, A 60 und EM 360 der Firma Varian benutzt. Als Lösungsmittel wurde, wenn nicht anders vermerkt, Deuterochloroform mit TMS als interner Standard verwandt. Die im folgendem Teil angegebenen Werte in ppm beziehen sich auf die δ-Skala.

Die Messung der Infrarot-Spektren erfolgte normalerweise in Chloroform-Lösung mit einem Shimadzu-Spektrometer IR-400. Die angegebenen Werte haben die Maßeinheit cm^{-1}.

Zur Erstellung der Massenspektren diente das Gerät MAT CH 5 von Varian.

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 141 der Fa. Perkin Elmer bestimmt; normalerweise mit Chloroform als Lösungsmittel. Die Konzentrationen sind konventionsgemäß in g/100 ml angegeben.

Die Messung der UV-Spektren erfolgte mit einem Gerät der Fa. Jouan-Jobin-Yvon-ISA. Die CD-Spektren wurden mit einem Dichrographen Mark III derselben Firma er-

stellt. Der Dichrograph ist on-line mit einem PDP-8 Computer verbunden. (vgl. auch Kapitel 4.1.)

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte diente ein Kofler-Heizmikroskop. Die Schmelztemperaturen sind unkorrigiert.

Dünnschichtchromatogramme wurden mit DC-Folien mit Kieselgel 60 F_{254} der Fa. Merck angefertigt und durch Ansprühen mit Chromschwefelsäure entwickelt.

Die präparative Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel der Korngröße 60-100 µm der Fa. Gebr. Herrmann, Köln, unter 2 bis 5 bar Druck.

Für die analytische Gaschromatographie wurde ein GCV-Chromatograph der Fa. Pye Unicam benutzt, der mit 2 m langen Glassäulen gefüllt mit 10% Silikonkautschuk SE-30 auf Chromosorb W ausgestattet war.

Im folgendem Teil werden nachstehende Abkürzungen benutzt:

arom. : aromatisch	PE : Petrolether
olef. : olefinisch	Ac : Aceton
benz. : benzylisch	DMSO: Dimethylsulfoxid
aliph.: aliphatisch	THF : Tetrahydrofuran
restl.: restlich	DMF : N,N-Dimethylformamid

5.2. Versuchsvorschriften

4-Brom-o-xylol 2

Nach [26] werden 625 ml (550 g; 5,18 mol) o-Xylol unter Eisenkatalyse mit 250 ml (785 g; 4,91 mol) Brom umgesetzt. Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum fallen 762 g 4-Brom-o-xylol 2 an. (4,12 mol; 84% bezogen auf Brom)

α,α,α',α',4-Pentabrom-o-xylol 3

Zur radikalischen Seitenkettenbromierung [47] tropft man zu 762 g (4,12 mol) 4-Brom-o-xylol 2 860ml (2700 g; 16,9 mol) Brom. Die zunächst zugesetzten 50 ml Tetrachlormethan werden im Verlaufe der Reaktion mit der entstehenden HBr abgetrieben. Man bestrahlt mit einer 100 W Reflektorlampe und steigert die Badtemperatur gegen Ende auf 180 °C. Nach 24-stündiger Reaktionszeit besteht die Aufarbeitung aus Versetzen mit 150 ml CCl_4, Kristallisieren und Waschen mit demselben Lösungsmittel. Ausbeute: 1753 g (3,50 mol; 85%)

4-Brom-o-phthalaldehyd 7

Nach Auflösen von 212,7 g (0,43 mol) Pentabromid 3 in einer Mischung aus 260 ml 65%igem Oleum und 260 ml konzentrierter Schwefelsäure bei 0 °C hydrolysiert man analog [45] mit einer Mischung aus 350 ml konz. Schwefelsäure und 105 ml Wasser, wobei die Temperatur 5 °C nicht übersteigen soll. Gegen Ende der Reaktion fällt ein Teil des Aldehyds 7 aus. Nach Entfernen von entstandener HBr und Brom mittels Durchsaugen von Luft gießt man auf Eis, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, Hydrogensulfit- und Hydrogencarbonatlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft ein. Es fallen 81,9 g (0,38 mol; 90%) gelb-grüne Kristalle an. Eine weitere Reinigung kann man durch Wasserdampfdestillation erreichen, was aber für die Folgereaktionen nicht nötig war. Alternativ kann man nach [48] erst mit Morpholin umsetzen und dann mit verdünnter Salzsäure hydrolysieren.

7 durch Ozonolyse von 6-Brom-2-naphthol 6

Durch 85 ml Methanol-Lösung von 4,962 g (0,022 mol) 6 im Methanol/Trockeneis-Kältebad wird bis zur Blaufärbung ein Ozon/Sauerstoff-Strom geleitet. Nach Abtreiben

von überschüssigem Ozon mit Stickstoff versetzt man portionsweise mit 5,26 ml (5,52 g; 0,0445 mol) Trimethylphosphit. Nach dem Aufwärmen wird das Methanol verdampft, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Sodalösung gewaschen, kurz in verdünnter Salzsäure aufgekocht, wieder mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und eingedampft. So erhält man 3.75 g (0,0176 mol; 79%) 4-Brom-o-Phthalaldehyd 7 als schmutzig, gelben Feststoff.

4'-Brom-9,10-benzobicyclo[3.3.2]-2,4,6,8-tetracarbethoxy-dec-2,6,9-trien-3,7-diol 9

Nach Versetzen von 31,0 g (0,146 mol) 4-Brom-o-phthalaldehyd 7 gelöst in 300 ml Ethanol mit 58,8 g (0,291 mol) Acetondicarbonsäurediethylester unter Zusatz einer katalytischen Menge Diethylamin beginnt nach kurzer Zeit das Produkt auszukristallisieren. Es wird nach Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Ethanol weitgehend rein erhalten. Ausbeute: 59,4 g (0,102 mol; 70,2%)

NMR:

13,90 ppm	2 H		Enol-OH
7,77 - 7,17 ppm	3 H		arom.
4,9 - 3,8 ppm	12 H	benz., olef.,	Ester-Methylen
1,8 - 0,9 ppm	12 H		Ester-Methyl

4'-Brom-9,10-benzobicyclo[3.3.2]-dec-9-en-3,7-dion 10

Das Diketon 10 erhält man aus 167,4 g (0,288 mol) Tetraester 9 durch mehrstündiges Erhitzen in einer Mischung aus 800 ml Essig- und 220 ml Salzsäure in nahezu quantitativer Ausbeute. Letzte Wasserreste, die zur Bildung des transannularen Hydrats [25] führen, werden mit Benzol im Wasserabscheider beseitigt. Das Produkt kristallisiert aus der Benzol-Lösung. Eine kleinere Probe ließ sich durch Sublimation bei ca. 180 °C im Ölpumpenvakuum weiter reinigen; zur folgenden Reaktion wird allerdings das Rohprodukt eingesetzt.

Schmp.: 203 - 205 °C

NMR (Aceton-d_6):

7,50 ppm	1 H		7,34 ppm	2 H		arom.
3,38 ppm	2 H	breit				benz.
2,75 ppm		und	2,68 ppm	8 H		aliph.

IR ($CHCl_3$): 1710 (C=O), 1110

MS: 292/4 M^+, 128

9-Oxa-8-methyl-4,5-benzotricyclo[4.3.1.1^{3,8}]-undec-4-en-1-ol 11

Zu einer Gringard-Lösung, bereitet aus 20 g Magnesium und 116 g Methyljodid (je 0,82 mol) in 800 ml Ether, tropft man 81,1 g (0,277 mol) Diketon 10 gelöst in 600 ml trockenem Dichlormethan. Nach Hydrolyse mit gesättigter Magnesiumsulfat-Lösung, Absaugen, Trocknen und Eindampfen fällt das Produkt als gelbes Öl in fast quantitativer Ausbeute an und wird so weiterverarbeitet. Aus einer Mischung gleicher Volumen von Petrolether und Benzol kristallisieren 71,1 g (0,230 mol; 83,1%).

Schmp.: 141 °C

NMR:

7,33 - 6,80	ppm	3 H		arom.
3,30	ppm	1 H		OH
3,08	ppm	2 H	breit	benz.
2,0 - 1,5	ppm	8 H		aliph.
1,21	ppm	3 H	Singul.	Methyl

IR ($CHCl_3$): 3600, 3400 (breit) OH, 2930, 1595, 1490, 1170, 1100, 1035, 1000

MS: 308/10 M^+, 293/5 ($M-CH_3$), 250, 128, 43

1,8,4'-Tribrom-BHA 12

Das Halbacetal 11, bereitet aus 0,685 mol Diketon 10, wird über Nacht in wässeriger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß erhitzt. Das Tribromid 12 gewinnt man durch Verdünnen mit Wasser auf das fünffache Volumen, Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen mit Wasser und Hydrogencarbonat-Lösung, Trocknen und Eindampfen. Aus Ether kristallisieren 276,4 g (0,635 mol; 92,7% bezogen auf Diketon 10).

Schmp.: 117 °C

NMR:

7,30 - 6,70	ppm	3 H	arom.
3,17 - 2,03	ppm	12 H	restl.

IR ($CHCl_3$): 2900, 1595, 1495, 1300, 1105, 970

MS: 432/4/6/8 M^+, 353/5/7 $(M-Br)^+$, 273/5, 194

1-Acetoxy- 4'-brom-BHA 13

Zu 89,3 g (0,205 mol) Tribromid 12 gelöst in 500 ml Essigsäure gibt man 45 g (0,688 mol) Zinkpulver und rührt

bei 45 - 50 °C bis nach ca. 45 Minuten dünnschichtchromatographisch vollständiger Umsatz festgestellt wird. Dann saugt man ab, destilliert die Essigsäure weitgehend ab, nimmt in Wasser auf, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser und Hydrogencarbonat-Lösung, trocknet und dampft ein. Man erhält ein gelbes Öl, das so weiterverarbeitet wird. Das Acetat 13 kristallisiert auch nach säulenchromatographischer Reinigung nicht.

NMR:

7,30 -6,78	ppm	3 H		arom.
3,05	ppm	2 H	breit	benz.
2,39 -1,43	ppm	11 H		aliph.
1,93	ppm	3 H	Singul.	Methyl

IR (Film): 2920, 1725, 1595, 1490, 1365, 1245, 1030, 810, 740

MS: 432/4/6/8 M^+, 353/5/7 $(M-Br)^+$, 273/5, 194

(1-Hydroxy-)-4'-brom-BHA (14), 15

Das in der letzten Stufe erhaltene Öl läßt man über Nacht unter Rückfluß in einer Lösung aus 50 g Natriumhydroxid in 250 ml Wasser und 50 ml Ethanol rühren.

Nach der Aufarbeitung wird das Produkt auf eine Filtriersäule gegeben und mit Petrolether zunächst 4,5 g (0,016 mol; 7,9% bezogen auf Tribromid 12) des als Nebenprodukt entstandenen 4'-Brom-BHA 14 eluiert. Von dem gewünschten Produkt 15 eluiert man dann mit Aceton 53,0 g (0,181 mol; 88,2% bezogen auf 12) und kristallisiert aus PE/Ac um.

4'-Br-BHA 14

Schmp.: 105 - 106 °C

NMR:

7,18 - 6,68	ppm	3 H		arom.
2,82	ppm	2 H	breit	benz.
2,27 - 1,53	ppm	12 H		aliph.

MS: 276/8 M^+, 197 $(M-Br)^+$, 182, 142, 141, 128

1-OH-4'-Br-BHA: 15

Schmp.: 147 °C

NMR:

7,27 - 6,77	ppm	3 H		arom.
3,03	ppm	2 H	breit	benz.
2,40	ppm	1 H	breit	OH
2,15 - 1,40	ppm	11 H		aliph.

IR: ($CHCl_3$): 3600, 3400 (breit) OH, 2930 2810, 1595, 1490, 1450, 1o65, 970, 890

MS: 292/4 M^+, 250/2, 235/7, 156, 128

1-Hydroxy-BHA-4'-carbonsäure 16

10,0 g (0,0341 mol) Bromalkohol 15 werden nach [49] zusammen mit 2,2 g Calciumhydroxid und 2 g Benzyltriethylammoniumchlorid in eine Mischung aus 75 ml DMSO und 5 ml Wasser gegeben und unter einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre bei Normaldruck und 110 °C unter Rückfluß gerührt. Durch ein Septum spritzt man 5 ml und 5 h später weitere 2 ml Nickelcarbonyl ein. Nach 20 h Reaktionszeit wird überschüssiges Nickelcarbonyl mit einem CO-Strom abgetrieben und verbrannt. Den Kolbeninhalt spült man mit dem etwa fünffachem Volumen verdünnter Salzsäure in einen Leichtphasenextraktor und extrahiert mit Ether bis eine klare, grüne Lösung zurückbleibt. Die etherische Lösung wird mit wässeriger Natronlauge ausgeschüttelt und dieser Extrakt mit Methylenchlorid über Nacht im Schwerphasenextraktor extrahiert, um restliches DMSO weitgehend zu entfernen. Nach dem Ansäuern saugt man die ausgefallene Säure im Büchnertrichter ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet im Trockenschrank bei 120 °C.

Schmp.: 290 °C

NMR (DMSO-d_6):

7,73 - 7,03	ppm	3 H		arom.
4,48	ppm	1 H	breit	OH
3,13	ppm	2 H	breit	benz.
2,40 - 1,35	ppm	11 H		aliph.

IR (KBr-Preßling): 3400 breit, OH, 2920, 1690 C=O, 1610, 1265, 1210, 1060

MS: 258 M^+, 240 $(M-H_2O)^+$, 216, 201, 129, 128, 115

Racemattrennung von 16

49,0 g Säure 16 und 81,6 g Brucin-Dihydrat (0,190 mol) werden unter Rückfluß in der notwendigen Menge 80%igem wässerigem Ethanol gelöst. Das erhaltene Salz kristallisiert man noch zweimal aus demselben Lösungsmittel um, bis die optischen Drehwerte der Brucinsalzkristalle konstant bleiben und mit denen des Salzes aus der Mutterlauge übereinstimmen. Eie Drehwerte werden in Ethanol (etwa 95%; Merck Uvasol "für die Spektroskopie"; ρ = 0,81 g/ml) gemessen. Die Küvettenlänge ist 0,999 dm.

λ / nm	589	578	546	436	365	c
$[\alpha]_{Brucin-Salz}$	-6,0	-6,4	-8,1	-23,6	-65,6	0,7565
$[\alpha]_{Säure}$	25,0	26,3	31,1	61,2	117,7	0,6444

Schmp. $_{Brucin-S.}$: 146- 148 °C

1-Chlor-BHA-4'-carbonsäurechlorid 17

Die Säure 16 ergibt nach dem Erhitzen mit einem mehrfachem molaren Überschuß an Thionylchlorid in Benzol das 1-Chlor-säurechlorid 17, das normalerweise nach gründlichem Eindampfen als Rohprodukt weiterverarbeitet wird. Lange, farblose Kristallnadeln erhält man nach Sublimation des Rohprodukts im Wasserstrahlvakuum bei 150-180 °C und anschließender Umkristallisation aus Petrolether.

Schmp.: 151 °C (optisch aktiv; PE)

NMR (CCl_4):

8,3 - 7,4	ppm	3 H		arom.
3,3	ppm	2 H	breit	benz.
2,8 - 1,5	ppm	11 H		aliph.

IR: 2930, 2860, 1750, 1600, 1450, 1100, 980, 900, 860

MS: 294/6 M^+, 259/61, $(M-Cl)^+$

1-Chlor-BHA-carbonsäuremethylester 18

Das rohe Säurechlorid 17 wird in Benzol aufgenommen, mit reichlich trockenem Methanol versetzt und einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eindampfen fällt das Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute (bezogen auf 16) an und läßt sich durch Säulenchromatographie (PE/Ac 20:1) und Umkristallisation mit Petrolether rein darstellen.

Schmp.: 93 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,84 - 6,96	ppm	3 H		arom.
3,85	ppm	3 H	Singul.	Ester-Methyl
3,13	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,5	ppm	11 H		aliph.

IR: 2930, 2870, 1715, 1440, 1285, 1120, 985

MS: 290/2 M^+; 255 $(M-Cl)^+$

Die optische Reinheit läßt sich durch NMR-Messung in n-Pentan in Anwesenheit des optisch aktiven Shiftreagenzes [30] Tris-(3-(hexafluorpropyl-hydroxymethylen)-D-campherato)-europium überprüfen. Das Methylester-Singulett des nur schwach optisch angereicherten Esters spaltet in zwei Peaks auf, während bei aus der racemat-gespaltenen Säure erhaltenen Ester unter den gleichen Bedingungen nur ein Signal erscheint.

1-Hydroxy-4'-hydroxymethyl-BWA 19

Man bereitet aus 200 mg (0,774 mmol) Säure 16 das Säurechlorid 17 und läßt dieses gelöst in THF zu Lithiumaluminiumhydrid (100 mg; 2,64 mmol) in THF tropfen. Nach einer Stunde bei Siedehitze wird mit verdünnter Salzsäure versetzt, mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Es fallen 177 mg (0,724 mmol; 94%) Rohprodukt an, aus dem die Reinsubstanz durch zweimalige Umkristallisation aus Tetrachlormethan gewonnen wird.

Schmp.: 168 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,3 - 6,9	ppm	3 H	arom.

4,52	ppm	2 H	Singul.	CH_2OH
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,3	ppm	13 H		restl.

MS: 244 M^+, 226 ($M-H_2O$), 187, 129

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	7,73	10,6	11,8	21,9	39,0
				c = 0,4098	

1-Chlor-4'-hydroxymethyl-BHA 20

Führt man die vorige Reaktion in Diethylether durch, hydrolysiert mit gesättigter Magnesiumsulfat-Lösung, filtriert und dampft ein, dann erhält man den 1-Chlorbenzylalkohol 20 in nahezu quantitativer Ausbeute. Das Produkt wird roh weiterverarbeitet.

NMR (CCl_4):

7,0	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
4,48	ppm	2 H	Singul.	CH_2OH
3,88	ppm	1 H	breit	CH_2OH
3,15	ppm	2 H	breit	benz.
2,8 - 1,6	ppm	11 H		aliph.

1-Chlor-4'-chlormethyl-BHA 21

Das Diol 19 ergibt nach 15 stündigem Rühren bei Raumtemperatur in konzentrierter Salzsäure und üblicher Aufarbeitung die Dichlorverbindung 21 in beinahe quantitativer Ausbeute. Zur Reinigung wird säulenchromatographiert (PE/Ac 20:1) und aus Petrolether umkristallisiert.

Schmp.: 75 °C (optisch aktiv)

NMR (CCl_4):

6,87	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
4,36	ppm	2 H	Singul.	CH_2Cl
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,5	ppm	11 H		aliph.

IR (Film): 2930, 2850, 1505, 1445, 1265, 1100, 980, 960, 830, 800, 785, 700

MS: 280/2/4 M^+, 245/7 $(M-Cl)^+$

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	24,9	27,8	29,5	57,7	106,3

1-Chlor-4'-methyl-BHA 22

Den Benzylalkohol 20 hydriert man in Eisessig mit Palladium/Kohle-Katalysator unter Zusatz von etwas Schwefelsäure zur Methylverbindung 22. Aus 800 mg (3,10 mmol) Säure 16 dargestelltes Ausgangsmaterial liefert 697 mg (2,82 mmol; 91,2% bezogen auf 16) Produkt. Es wird aus trockenem Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 75 °C

NMR:

6,85	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
2,97	ppm	2 H	breit	benz.
2,26	ppm	3 H	Singul.	Methyl
2,7 - 1,5	ppm	11 H		aliph.

MS: 246/8 M^+, 211 $(M-Cl)^+$,155

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	14,0	15,1	17,4	31,4	52,9

c = 0,7528

1-Hydroxy-4'-methyl-BHA 23

597 mg (2,42 mmol) Verbindung 22 werden durch Erhitzen mit Natriumhydroxid in einer Ethanol/Wassermischung unter Rückfluß zum entsprechenden Alkohol 23 hydrolysiert. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie fallen 489 mg (2,14 mmol; 88,5%) Produkt an. Umkristallisation aus Petrolether liefert feine Nadelbüschel.

Schmp.: 145 °C (optisch aktiv)

NMR:

6,81	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,22	ppm	3 H	Singul.	Methyl
2,5 - 1,4	ppm	12 H		restl.

MS: 228 M^+, 213 $(M-CH_3)^+$, 171

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	7,14	8,81	10,0	18,1	30,5

c = 0,6581

1-Brom-4'-methyl-BHA 24

Die dreistündige Umsetzung von 100 mg (0,439 mmol) 23 mit 10 ml Bromwasserstoffsäure in der Siedehitze erbringt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Abtrennung mit Petrolether 93,4 mg (0,321 mmol; 73,1%) Bromverbindung 24. Aus Methanol erhält man schöne, lange Kristallnadeln.

Schmp.: 98 °C (optisch aktiv)

NMR:

6,87	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,27	ppm	3 H	Singul.	Methyl
2,7 - 1,7	ppm	11 H		aliph.

MS: 290/2 M^+, 211 $(M-Br)^+$

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	16,2	17,4	20,6	38,7	68,9

c = 0,5630

1-Jod-4'-methyl-BHA 25

80 mg (0,351 mmol) Alkohol 23 werden eine Stunde lang in frisch von rotem Phosphor destillierter Jodwasserstoffsäure erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhält man 115 mg (0,339 mmol; 96,5%) dünnschichtchromatographisch reines Produkt. Umkristallisation aus Methanol/Ethanol 1:1 liefert Kristallnadeln.

Schmp.: 132 °C (optisch aktiv)

NMR:

6,76	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
2,23	ppm	3 H	Singul.	Methyl
3,2 - 1,5	ppm	13 H		benz.

MS: 211 $(M-I)^+$, 169, 155, 143

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	24,7	26,7	30,5	57,9	106,6

c = 0,4005

1-Chlor-BHA-4'-carboxamid 26

Nimmt man das Säurechlorid 17 in Methylenchlorid auf

und leitet trockenes Ammoniakgas ein, dann erhält man nach Filtrieren durch etwas Magnesiumsulfat und Eindampfen das Amid 26 in quantitativer Ausbeute.

Schmp.: 151 °C (optisch aktiv; CCl_4)

NMR:

7,4 - 6,9	ppm	3 H		arom.
6,5	ppm	2 H	breit	NH_2
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

IR: 3550, 3430 NH_2, 3020, 2950, 2875, 1680 C=O, 1600, 1380, 980, 970

MS: 275/7 M^+, 259/61 $(M-NH_2)^+$, 240 $(M-Cl)^+$, 198, 184, 155, 141, 129, 115

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	33,0	35,2	40,8	80,4	153,9

c = 0,4094

1-Chlor-BHA-4'-carbonitril 27

280 mg (1,02 mmol) Amid 26 werden 5 Stunden mit 2 ml Thionylchlorid in 20 ml DMF gerührt. Nach weitgehendem Eindampfen und säulenchromatographischer Reinigung fallen 252 mg (0,978 mmol; 96%) Nitril 27 an, das aus Petrolether umkristallisiert wird.

Schmp.: 130 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,5 - 7,0	ppm	3 H		arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,5 - 1,7	ppm	11 H		aliph.

IR: 2920, 2860, 2230 C≡N, 1605, 1570, 1495, 1445, 1360, 1300, 1100, 980, 960, 895, 830

MS: 257/9 M^+, 222 $(M-Cl)^+$, 208, 180, 166, 154

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	43,4	46,1	53,3	100,4	182,9

c = 0,5277

1-Chlor-BHA-4'-aminomethylurethan 29

Man löst 160 mg (6,94 mmol) Natrium und 765 mg (2,77 mmol) Amid 26 in 100 ml trockenem Methanol und läßt unter Rühren bei Raumtemperatur 555 mg (3,47 mmol) Brom in 10 ml Methanol zutropfen. Anschließend erhitzt man 10 Minuten zum Sieden, dampft ein, nimmt in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser und Hydrogensulfit-Lösung, trocknet und destilliert das Lösungsmittel ab. Das Urethan 29 erhält man als klares Öl. Der Versuch durch NMR-Messung der racemischen Verbindung mit optisch aktivem Shiftreagenz eine Aufspaltung des Methylsinguletts zu erhalten führte nur zu einer Signalverbreiterung.

NMR:

7,2 - 6,8	ppm	3 H		arom.
3,69	ppm	3 H	Singul.	OCH_3
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,1	ppm	12 H		restl.

IR: 3450 NH, 2930, 2860, 1740, 1620, 1600, 1530, 1445, 1105, 1075, 990, 965

1-Hydroxy-4'-amino-BHA 30

Das Urethan 29 aus dem letzten Ansatz wird über Nacht mit wässeriger Natronlauge unter Zusatz von Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols extrahiert man mit Methylenchlorid, schüttelt mit verdünnter Salzsäure aus, wäscht die wässerige Phase mit Methylenchlorid, macht alkalisch und extrahiert erneut. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 468 mg (2,04 mmol; 74% bezogen auf Amid 26) Amin als gelblichen Feststoff, der nie ganz rein erhalten und möglichst bald weiterverarbeitet wird.

NMR:

7,3 - 6,2	ppm	3 H	arom.
3,2 - 2,5	ppm	4 H	benz. u. NH_2
2,5 - 0,8	ppm	11 H	aliph.

IR: 3600, 3400 breit, 3000, 2920, 2850, 1620, 1505, 1450, 1300, 1100, 1080, 1060

MS: 229 M^+, 172, 156, 144, 130

1-Hydroxy-(4'-jod-)-BHA 31, (32)

Man löst bzw. suspendiert 462 mg (2,01 mmol) Amin 30 unter Eiskühlung in 2 ml halbkonzentrierter Schwefelsäure und gibt portionsweise 141 mg (2,05 mmol) festes Natrimnitrit zu. Nachdem sich alles gelöst hat und einer weiteren Stunde Rühren versetzt man mit etwa einem Gramm Kaliumjodid gelöst in wenig Wasser und einigen ml Methylenchlorid, da die Lösung sehr zäh wird. Dann wird ganz in Methylenchlorid aufgenommen, mit verdünnter Säure, Hydrogensulfit-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographische Reinigung liefert 400 mg klares Öl, das laut GC-Analyse zu etwa 78% aus der Jodverbindung 31 und zu etwa 18% aus dem Reduktionsprodukt 32 besteht. Reines 31 erhält man durch Hydrolyse des Dihalogenids 33 (siehe dort).

NMR:

7,7 - 7,1	ppm	3 H		arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,6	ppm	1 H	Singul.	OH
2,7 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

1-Chlor-4'-jod-BHA 33

Setzt man das vorige Produktgemisch mehrere Stunden mit siedender, konzentrierter Salzsäure um, dann erhält man nach Aufarbeitung die entsprechenden Chlorverbindungen, die sich säulenchromatographisch mit reinem Petrolether trennen lassen. Von der Säule wird zuerst das Jodid 33 eluiert, während auf der Dünnschichtplatte mit PE/Ac 10:1 das Reduktionsprodukt höher läuft. Aus Methanol kristallisiert 33 in schönen, langen Nadeln.

Schmp.: 108 °C (optisch aktiv)

NMR (CCl_4):

7,8 - 6,8	ppm	3 H		arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,7 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

MS: 358/60 M^+, 323 $(M-Cl)^+$, 267, 196, 182, 128

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	36,0	39,6	45,3	84,2	149,3

c = 0,4728

1-Brom-4'-jod-BHA 34

Nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluß in konzentrierter Bromwasserstoffsäure liefert der Alkohol 31 das Dihalogenid 34 in annähernd quantitativer Ausbeute. Zur Aufarbeitung wird mit Eiswasser verdünnt, mit Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser und Hydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Umkristallisation erfolgt aus Methanol.

Schmp.: 105 °C (optisch aktiv)

NMR (CCl_4):

7,8 - 6,9	ppm	3 H		arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,8 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

IR: 2930, 2860, 1590, 1495, 1455, 1140, 1105, 980, 960

MS: 402/4 M^+, 323 $(M-Br)^+$, 197, 155, 141, 129

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	50,6	53,5	61,5	115,8	208,9

c = 0,6802

4'-Jod-BHA-1-carbonsäure 35

Zu 15 ml bei Raumtemperatur gerührter konzentrierter Schwefelsäure werden 100 mg (0,294 mmol) Alkohol 31 getropft. Nach beendeter Zugabe rührt man noch bis zum Abklingen der Schaumbildung, gießt auf das zehnfache Volumen Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht gründlich mit Wasser, schüttelt mit wässeriger Natronlauge aus, wäscht diese mit Methylenchlorid, säuert an, extrahiert erneut mit Methylenchlorid, trocknet und dampft ein. So werden 94 mg (0,256 mmol; 87%) Säure 35 erhalten, die man aus einer 1:1-Mischung aus Tri- und Tetrachlormethan umkristallisiert.

Schmp.: 178 °C (optisch aktiv)

NMR:

11,5	ppm	1 H	breit	CO_2H
7,9 - 6,9	ppm	3 H		arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,5 - 0,7	ppm	11 H		aliph.

IR: 3600 - 2400 breit, Säure, 2930, 2850, 2660, 1700 C=O, 1590, 1495, 1455, 1415, 1270 1110, 960, 920, 825

MS: 368 M^+, 334, 323 $(M-CO_2H)^+$, 302, 274, 243, 215, 178

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	22,4	25,4	29,1	51,3	94,7

c = 0,5366

1,4'-Dihydroxy-BHA 36

620 mg (2,70 mmol) Amin 30 in 8 ml halbkonzentrierter Salzsäure werden unter Rühren im Eisbad mit 186 mg (2,70 mmol) Natriumnitrit diazotiert. Anschließend setzt man weitere 20 ml Wasser zu und läßt eine halbe Stunde unter Rückfluß sieden. Der erhaltene gelbe Feststoff erweist sich als äußerst schwerlöslich in organischen Lösungsmitteln. Er wird deshalb abgesogen, mit Wasser gewaschen und gleich weiterverarbeitet.

1-Hydroxy-4'-methoxy-BHA 37

Das rohe Phenol 36 aus dem letzten Ansatz setzt man in einer bei Raumtemperatur heftig gerührten Mischung aus 10%iger wässeriger Natronlauge und Methylenchlorid mit 684 mg (4,82 mmol) Methyljodid und etwa 200 mg Tetrabu-

tylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator um. Nach 5 Stunden werden die Phasen getrennt, die wässerige noch dreimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet und eingedampft. Über eine kurze Filtriersäule trennt man mit Ether den Phasentransferkatalysator ab. So fallen 540 mg (2,21 mmol; 82% bezogen auf 30) festes, leicht gelbes Rohprodukt an. Durch Sublimation im Wasserstrahlvakuum bei 150 °C Badtemperatur erhält man sehr lange, farblose Nadeln.

Schmp.: 160 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,5 - 6,7	ppm	3 H		arom.
3,91	ppm	3 H	Singul.	Methoxy
3,2	ppm	2 H	breit	benz.
2,7 - 0,8	ppm	12 H		restl.

IR: 3600, 3450 breit OH, 3000, 2925, 2860, 1610, 1500, 1275, 1060, 890

MS: 244 M^+, 187, 171, 159, 115

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	10,1	10,6	12,2	22,3	37,8

c = 0,8200

1-Chlor-4'-methoxy-BHA 38

150 mg (0,614 mmol) Anisol 37 werden 3 Stunden lang mit 0,49 g (4,1 mmol) Thionylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Eis/Salzsäure, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit verdünnter Salzsäure, trocknet und dampft ein. Säulenchromatographisch mit 2% Ac in PE isoliert man 100 mg (0,381 mmol; 62%) leicht gelbes, gaschromatographisch weitgehend einheitliches Öl, das nicht kristallisiert. Versuche, das Singulett der Methoxygruppe im NMR mit optisch aktivem Shiftreagenz aufzuspalten, führen nur zu einer Signalverbreiterung.

NMR:

7,5 - 6,7	ppm	3 H		arom.
3,92	ppm	3 H	Singul.	Methoxy
3,2	ppm	2 H	breit	benz.
2,8 - 1,1	ppm	11 H		aliph.

1-Hydroxy-4'-chlor-BHA 39

Man legt 405 mg (3,93 mmol) t-Butylnitrit und 423 mg (3,14 mmol) trockenes Kupfer(II)-chlorid unter Rühren in 15 ml Acetonitril bei Eiskühlung vor. Dazu gibt man

in kleinen Portionen 601 mg (2,62 mmol) festes Amin 30 und gießt nach 2 weiteren Stunden Rühren bei Eisbad- und Raumtemperatur auf Eis/Salzsäure. Dann wird mit Methylenchlorid extrahiert, mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und säulenchromatographisch (PE/Ac 5:2) von polaren Verunreinigungen abgetrennt. Es fallen 446 mg (1,79 mmol; 68%) gelber Feststoff an, aus dem durch Sublimation im Wasserstrahlvakuum bei 150 °C und anschließender Umkristallisation aus Petrolether 39 in sauberen Kristallnadeln gewonnen wird.

Schmp.: 134 °C (optisch aktiv)

NMR:

6,95	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 0,7	ppm	12 H		restl.

IR: 3600, 3430 breit OH, 3000, 2910, 2850, 1595, 1485, 1445, 1360, 1110, 1095, 1080, 1055, 960, 885, 820

MS: 248/50, 206, 191, 179, 163, 165, 128

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	12,0	13,4	15,3	28,0	47,2

c = 0,5822

4'-Chlor-BHA-1-carbonsäure 40

Die Säure 40 wird analog zu 35 durch Koch-Haaf-Formylierung des entsprechenden Alkohols dargestellt. 153 mg (0,617 mmol) Alkohol 39 liefern mit 15 ml Ameisen- und 25 ml Schwefelsäure 147 mg (0,531 mmol; 86%) Rohprodukt als gelben Feststoff. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/Ac 5:1 wird aus Petrolether umkristallisiert.

Schmp.: 148 °C (optisch aktiv)

NMR:

12,1	ppm	1 H	breit	$CO_2\underline{H}$
7,28	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2.6 - 0,8	ppm	11 H		aliph.

MS: 276/8 M^+, 231/3 $(M-CO_2H)^+$, 189/91, 175/7, 163/5

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	15,6	19,7	22,1	40,3	68,8
				c = 0,4667	

1,4'-Dichlor-BHA 41

Analog zu 33 stellt man die Dichlorverbindung 41 durch dreistündige Reaktion von 139 mg (0,559 mmol) Alkohol 39 mit konzentrierter Salzsäure dar. Die Säulenchromatographie liefert 112 mg (0,419 mmol; 75%) klares Öl, das auch nach Destillation laut Gaschromatogramm noch leicht verunreinigt ist und nicht kristallisiert.

NMR:

6,96	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

IR (Film): 2930, 2860, 1600, 1500, 1450, 1420, 1390, 1360, 1300, 1280, 1220, 1180, 1155, 1110, 1020, 985, 960, 935, 915, 880, 825, 800, 760, 705, 690

1-Brom-4'-chlor-BHA 42

Durch dreistündige Reaktion von 139 mg (0,559 mmol) Alkohol 39 mit Bromwasserstoffsäure analog zur Darstellung von 34 fallen nach Säulenchromatographie mit 2% Ac. in PE. 90,5 mg (0,290 mmol; 52%) Öl an, das sich nicht

vollständig reinigen läßt und nicht kristallisiert.

NMR:

6,90	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
2,9	ppm	2 H	breit	benz.
2,7 - 1,6	ppm	11 H		aliph.

IR (Film): 2930, 2860, 1600, 1495, 1485, 1450, 1280, 1110, 980, 960, 930, 825, 790, 740, 680

4'-Chlor-BHA-1-carbonsäureamid 44

Aus 157 mg (0,567 mmol) Säure 40 wird analog zur Darstellung von 16 mit Thionylchlorid in Benzol das Säurechlorid 43 gemacht und daraus durch Einleiten von Ammoniakgas in Methylenchlorid-Lösung 134 mg (0,486 mmol; 86% bezogen auf 40) Amid 44 gewonnen. Umkristallisation aus PE/Benzol ergibt feine Kristallnadeln.

Schmp.: 194 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,34	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
6,1	ppm	2 H	breit	$CONH_2$
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

IR: 3550, 3420 NH_2, 3000, 2920, 2860, 1670 C=O, 1590, 1495, 1450, 1370, 1110, 960, 825

MS: 275/7, 231/3, 189/90/91, 175/7, 163/5

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	16,2	18,5	19,2	34,7	39,2
				c = 0,3950	

4'-Chlor-BHA-1-carbonitril (45)

Man setzt 95 mg (0,34 mmol) Amid 44 mit Thionylchlorid in DMF mehrere Stunden bei erhöhter Temperatur um. Außer dem Nitril 45 bildet sich ein unpolares äußerst schwerlösliches Nebenprodukt, das durch Kristallisation und Säulenchromatographie mit PE/Ac 10:1 entfernt wird. Das Produkt 45 fällt als gelbes Öl an. Nach Destillation ist es nur noch schwach gelb und laut Gaschromatogramm weitgehend einheitlich, aber es kristallisiert nicht.

NMR:

7,24	ppm	3 H	Pseudo-S.	arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,7 - 1,3	ppm	11 H		aliph.

IR: 2920, 2850, 2240 C≡N, 1595, 1490, 1445, 1110, 955, 820

1-Hydroxymethyl-4'-chlor-BHA 46

Aus 346 mg (1,25 mmol) Säure 40 erhält man nach zweistündiger Reduktion mit 100 mg Lithiumaluminiumhydrid in Ether unter Rückfluß ein gelbes Öl, aus dem man säulenchromatographisch 290 mg (1,10 mmol; 88%) klares, nach Gaschromatographie weitgehend reines Produkt gewinnt, das aber nicht kristallisiert.

NMR:

7,4 - 7,1	ppm	3 H		arom.
3,29	ppm	2 H	Singul.	CH_2OH
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,30	ppm	1 H	Singul.	$CH_2\underline{O}H$
2,5 - 1,4	ppm	11 H		aliph.

1-Hydroxymethyl-4'-chlor-BHA-p-tolylsulfonat 47

121 mg (0,462 mmol) Hydroxymethylverbindung 46 werden 20 Stunden bei Raumtemperatur mit 176 mg (0,924 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid und wenig 4-Pyrrolidino-py-

ridin [50] in Pyridin gerührt, bevor man auf kalte verdünnte Salzsäure gießt und wie üblich aufarbeitet. Das Tosylat fällt in quantitativer Ausbeute als leicht gelbes Öl an.

NMR:

8,3 - 7,0	ppm	7 H		arom.
3,73	ppm	2 H	Singul.	CH_2OTs
3,0	ppm	2 H	breit	benz.
2,53	ppm	3 H	Singul.	Methyl
2,5 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

1-Methyl-(4'-chlor-)-BHA 48, (49)

Das Tosylat 47 setzt man zwei Stunden mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether unter Rückfluß um. Nach Hydrolyse mit gesättigter Magnesiumsulfat-Lösung, Filtration und Eindampfen wird säulenchromatographisch ein klares Öl abgetrennt, das nach gaschromatographischer Analyse zu etwa 2/3 aus 1-Methyl-BHA 49 und zu etwa 1/3 aus Produkt 48 besteht. Eine präparative Trennung gelang nicht.

1-Hydroxy-4'-brom-BHA 15 aus 1-Hydroxy-4'-amino-BHA 30

658 mg (3,95 mmol) trockenes Kupfer-(II)-bromid und 380 mg (3,68 mmol) t-Butylnitrit werden unter Eiskühlung in 8 ml Acetonitril vorgelegt. Dazu gibt man unter Rühren 563 mg (2,46 mmol) Amin 30 und läßt noch mehrere Stunden rühren, erst bei Null Grad, dann bei Raumtemperatur und zuletzt unter leichtem Erwärmen. Nachdem die Lösung auf Eis/Salzsäure gegossen worden ist, extrahiert man mit Methylenchlorid, wäscht mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknet, dampft ein und trennt säulenchromatographisch von polaren Verunreinigungen ab. So fallen 620 mg (2,12 mmol; 86%) Alkohol 15 an.

Darstellung durch Sandmeyerreaktion

Man diazotiert 150 mg (0,654 mmol) Amin 30 in 1 ml halbkonzentrierter Bromwasserstoffsäure durch tropfenweise Zugabe von 45 mg (0,65 mmol) Natriumnitrit in 0,3 ml Wasser. Diese Lösung wird zu 0,87 mmol nach [36] dargestelltem Kupfer-(I)-Katalysator gegeben, nach einiger Zeit erwärmt und aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Ac 5:1) erhält man 56 mg (0,191 mmol; 29,2%) leicht gelbes Rohprodukt und nach Sublimation im Wasserstrahlvakuum farblose Kristalle.

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	15,5	15,8	17,9	33,5	59,3

c = 0,4184

4'-Brom-BHA-1-carbonsäure 50

200 mg (0,682 mmol) Alkohol 15 formyliert man wie die entsprechenden Jod- und Chlorverbindungen mit 10 ml Ameisen- und 20 ml Schwefelsäure. Die Reaktion ergibt 178 mg (0,555 mmol; 81%) festes Produkt, das aus Tetrachlormethan umkristallisiert wird.

Schmp.: 214 °C (optisch aktiv)

NMR:

11,78	ppm	1 H	breit	$CO_2\underline{H}$
7,7 - 7,0	ppm	3 H		arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,2	ppm	11 H		aliph.

IR: 3600-3300 Säure, 2925, 2860, 1700 C=O, 1480, 1455, 1275, 1135, 1105, 1020, 960, 895

MS: 320/2 M^+, 275/7 $(M-CO_2H)^+$, 235, 234, 219/21, 196, 141, 128, 115

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	26,6	26,8	30,2	56,8	97,0
				c = 0,4968	

1-Chlor-4'-brom-BHA 51

In bekannter Weise werden 100 mg (0,436 mmol) 15 mit siedender Salzsäure umgesetzt und liefern nach Aufarbeitung und säulenchromatographischen Abtrennen mit PE/Ac 25:1 81,2 mg (0,261 mmol; 60%) Produkt 51, das aus Petrolether umkristallisiert wird.

Schmp.: 162 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,2 - 6,7	ppm	3 H	arom.
2,98	ppm	2 H breit	benz.
2,6 - 1,4	ppm	11 H	aliph.

MS: 310/2/4 M^+, 275/7 $(M-Cl)^+$, 233/5, 219/21, 196, 182, 142, 141, 128, 115

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	30,2	30,5	35,5	65,6	113,5
				c = 0,6598	

1,4'-Dibrom-BHA 52

100 mg (0,436 mmol) racemischer Alkohol 15 reagieren in analoger Weise mit Bromwasserstoffsäure und ergeben nach Säulenchromatographie 92,2 mg (0,259 mmol; 59%) Dibromid 52, das aus Petrolether umkristallisiert wird. Optisch aktives Produkt kristallisiert nicht.

Schmp.: 169 °C (racemisch)

NMR:

7,2 - 6,7	ppm	3 H		arom.
2,9	ppm	2 H	breit	benz.
2,7 - 1,4	ppm	11 H		aliph.

IR: 2930, 2860, 1590, 1490, 1445, 1275, 1105, 1015, 975, 960, 925, 875, 825

MS: 354/6/8 M^+, 275/7 $(M-Br)^+$, 233/5, 219/21, 207/9, 196, 141, 128, 115

1-Jod-4'-brom-BHA 53

318 mg (1,02 mmol) Chlorid 51 läßt man mit 306 mg (2,04 mmol) feinpulverigem Natriumjodid und 46 mg (0,34 mmol)

trockenem Zinkchlorid 70 Stunden bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit in 5 ml Schwefelkohlenstoff rühren. Nach dem Filtrieren nimmt man in Methylenchlorid auf, wäscht mit kalter Thiosulfatlösung und Wasser, trocknet und dampft ein. Die erhaltenen 398 mg (0,987 mmol; 97%) weitgehend reines Jodid 53 werden aus trockenem Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 145 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,3	- 6,8	ppm	3 H	arom.
3,1	- 1,7	ppm	13 H	restl.

MS: 275/7 $(M-I)^+$, 233/5, 219/21, 207/9, 196, 141, 128, 115

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	53,7	56,2	65,2	124,7	231,2

c = 0,5324

1-Methoxy-4'-brom-BHA 54

150 mg (0,512 mmol) Alkohol 15 werden in je 10 ml Methylenchlorid und 50%iger Natronlauge mit 323 mg (2,56 mmol)

Dimethylsulfat und etwa 200 mg Benzyltriethylammoniumchlorid über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Dimethylsulfat zerstört man mit Ammoniak, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet, dampft ein und entfernt den Phasentransferkatalysator mit Ether über eine kurze Filtriersäule. Säulenchromatographisch mit PE/Ac 10:1 trennt man 126 mg (0,409 mmol; 80%) öliges Produkt 54 von nicht umgesetzten Ausgangsmaterial ab. NMR-messungen mit optisch aktivem Shiftreagenz ergeben keine Aufspaltung des Methylsinguletts.

NMR:

7,3 - 6,8	ppm	3 H		arom.
3,20	ppm	3 H	Singul.	Methoxy
3,05	ppm	2 H	breit	benz.
2,6 - 1,7	ppm	11 H		aliph.

IR: 3000, 2930, 2860, 1590, 1490, 1450, 1415, 1370, 1175, 1150, 1095, 1070, 1020, 965, 930, 855, 825

MS: 306/8 M^+, 291/3 $(M-CH_3)^+$, 275/7 $(M-OCH_3)^+$, 264/6, 249/51, 235, 219/21, 207/9, 196, 156/8, 141, 128, 115

4'-Brom-BHA-carbonsäureamid 56

200 mg (0,723 mmol) Säure 50 setzt man analog zur Verbindung 40 mit Thionylchlorid in Benzol um, leitet nach Eindampfen und Aufnehmen in Methylenchlorid Ammoniakgas ein und erhält nach Säulenchromatographie mit Methylenchlorid/Essigester 166 mg (0,518 mmol; 83,2%) Amid 56, das aus Petrolether/Tetrachlormethan umkristallisiert wird.

Schmp.: 207 °C (optisch aktiv)

NMR:

7,6 - 7,1	ppm	3 H		arom.
6,0	ppm	2 H	breit	$CONH_2$
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,5 - 1,8	ppm	11 H		aliph.

IR: 3550, 3420 NH_2, 2930, 2860, 1670 C=O, 1590, 1480, 1455, 1390, 1370, 1105, 1015, 960, 895

MS: 319/21 M^+, 275/7 $(M-CONH_2)^+$, 233/5, 219/21, 196, 141, 128

λ / nm	589	578	546	436	365
[α]	20,6	20,9	23,0	42,6	73,7

c = 0,3310

4'-Brom-BHA-1-carbonitril 57

Beim Versuch aus dem Amid 56 das Nitril 57 durch Erhitzen mit Thionylchlorid in Tetrachlormethan über Nacht unter Rückfluß darzustellen, erzielt man nur unvollständigen Umsatz. Mehrstündiges Erhitzen in Phosphorylchlorid liefert ein stark gelbes Öl. Nach Destillation erhält man ein hellgelbes Produkt, das dünnschichtchromatographisch einheitlich ist, dessen Gaschromatogramm aber noch zwei Verunreinigungen zeigt, die sich nicht abtrennen ließen.

NMR:

7,6 - 7,1	ppm	3 H		arom.
3,1	ppm	2 H	breit	benz.
2,5 - 1,8	ppm	11 H		aliph.

IR: 2930, 2850, 2240 C≡N, 1590, 1490, 1450, 1270, 1095, 910, 825

MS: 301/3 M^+

1-Hydroxymethyl-4'-brom-BHA 58

106 mg (0,329 mmol) Säure 50 erhitzt man mit Lithium-

aluminiumhydrid und Ether zwei Stunden zum Sieden. Nach Aufarbeitung werden 92,1 mg (0,300 mmol; 91,2%) Alkohol 58 als klares Öl erhalten.

NMR:

7,2 - 6,8	ppm	3 H		arom.
3,20	ppm	3 H	Singul.	CH_2OH
2,9	ppm	2 H	breit	benz.
2,3 - 1,3	ppm	11 H		aliph.

Oxidation von 58 mit Pyridiniumdichromat in Methylenchlorid

Die Oxidation des Alkohols 58 mit 3 Äquivalenten Pyridiniumdichromat in Methylenchlorid über Nacht bei Raumtempratur liefert nicht den erwarteten Aldehyd, sondern ein Produkt, bei dem es sich laut Vergleich von GC-, NMR- und IR-Spektren um den um ein Kohlenstoffatom abgebauten Alkohol 15 handelt.

1-Jodmethyl-4'-brom-BHA 59, 1-Methyl-4'-brom-BHA 60

92,1 mg (0,300 mmol) Alkohol 58 werden 3 Stunden lang mit siedender Jodwasserstoffsäure umgesetzt. Man erhält

118 mg (0,283 mmol; 94,3%) rohes Jodid 59. Das ölige Produkt nimmt sehr bald Jodfarbe an und wird deshalb umgehend mit Zink in Essigsäure bei Siedetemperatur umgesetzt. So erhält man 66 mg (0,23 mmol; 80%) des Metylderivats 60 als farbloses Öl, das nicht kristallisiert.

NMR:

7,2 - 6,8	ppm	3 H		arom.
2,9	ppm	2 H	breit	benz.
2,3 - 1,1	ppm	11 H		aliph.
0,84	ppm	3 H	Singul.	Methyl

6. Verzeichnis der zitierten Literatur

1. Monographien über Circulardichroismus siehe:
   a) G. Snatzke (ed.), Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Heyden, London 1967
   b) F. Chiardelli, P. Salvadori (eds.), Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism, Heyden, London 1973
   c) S.F. Mason (ed.), Optical Activity and Chiral Discrimination, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht 1979
2. Reviews über CD siehe:
   a) G. Snatzke, Angew. Chem. 80, 15 (1968)
   b) G. Snatzke, Angew. Chem. 91, 380 (1979)
3. siehe 2b) und dort zitierte Literatur
4. R.S. Cahn, C.K. Ingold, V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966)
5. H. Hirschmann, K.R. Hanson, J. Org. Chem. 36, 3293 (1971)
6. G.L. Lemière, F.C. Alderweireldt, J. Org. Chem. 45, 4175 (1980)
7. C. Krüger, Max-Planck-Institut für Kohleforschung, Mühlheim
8. G. Snatzke, G. Eckhardt, Chem. Ber. 101, 2010 (1968)

9. G. Snatzke, G. Eckhardt, Tetrahedron 24, 4543 (1968)
10. E. Heilbronner, H. Bock, Das HMO-Modell und seine Anwendung, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1978 S. 308
11. J.R. Platt, J. Chem. Phys. 17, 484 (1949)
12. H. Sponer, G. Nordheim, A.L. Sklar, E. Teller, J. Chem. Phys. 7, 207 (1939)
13. M. Petruska, J. Chem. Phys. 34, 1120 (1961)
14. J.R. Platt, J. Chem. Phys. 19, 263 (1951)
15. W. Schoenfelder, G. Snatzke, Isr. J. Chem. 20, 142 (1980)
16. G. Hoffmann, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum 1979
17. R.J. Buenker, J.L. Whitten, J.D. Petke, J. Chem. Phys. 49, 2261 (1968)
18. S.C. Allen, O. Schnepp, J. Chem. Phys. 59, 4547 (1973)
19. J.M. Hollas, Die Symmetrie von Molekülen, de Gruyter, Berlin 1975
20. Lit. 19, S. 61
21. A. Moscowitz, Tetrahedron 13, 48 (1961)
22. A. Moscowitz, K. Mislow, M.A.W. Glass, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 84, 1945 (1962)
23. W. Kuhn, Trans. Faraday Soc. 46, 293 (1930)
24. F.S. Mason, Quart. Rev. 17, 20 (1963)

25. H. Dietrich, Diplomarbeit, Ruhr-Universität Bochum 1977

26. W.A. Wisanski, S. Ansbacher, Org. Synth. Coll. Vol. III, 138 (1955)

27. C.F. Koelsch, Org. Synth. Coll. Vol. III, 132 (1955)

28. J.J. Pappas, W.P. Keaveney, M. Berger, R.V. Ruch, J. Org. Chem. 33, 787 (1968)

29. siehe: S.H. Wilen, A.C. Collet, J. Jacques, Strategies in Optical Resolutions, Tetrahedron Report No. 38, Tetrahedron 33, 2725 (1977)

30. Übersichtsartikel zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit mit chiralen Shift-Reagentien siehe: M.D. McCreary, D.W. Lewis, D.L. Wernick, G.M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 96, 1038 (1974)

31. A. Zschunke, Kernmagnetische Resonanzspektroskopie in der organischen Chemie, Wissenschaftliche Taschenbücher Bd. 88, Berlin 1971

32. E.S. Wallis, J.F. Lane, Org. Reactions 3, 282 (1946)

33. E.V. Dehmlow, Angew. Chem. 89, 521 (1977)

34. L.I. Krimen, D.J. Cota, Org. Reactions 17, 213 (1969)

35. M.P. Doyle, B. Siegfried, J.F. Dellaria Jr., J. Org. Chem. 42, 2426 (1977)

36. Organikum, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der

Wissenschaften, Berlin 1976, S. 664

37. J.A. Miller, M.J. Nunn, J. Chem. Soc. Perkin I, 416 (1976)

38. E.J. Corey, G. Schmidt, Tetrahedron Lett., 399 (1979)

39. J.A. Zalikowski, K.E. Gilbert, W.T. Bordon, J. Org. Chem. 45, 346 (1980)

40. D.H. Williams I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme, Stuttgart 1971, S. 7

41. G. Haas, P.B. Hulbert, W. Klyne, V. Prelog, G. Snatzke, Helv. Chim. Acta 54, 491 (1971)

42. E. Langer, H. Lehner, H. Neudeck, K. Schlögl, Mh. Chem. 109, 987 (1978)

43. H. Klein, unveröffentlichte Ergebnisse

44. H. Duddeck, H. Klein, Tetrahedron Lett., 1917 (1976)

45. B. Föhlisch, Synthesis, 564 (1972)

46. B. Föhlisch, U. Dukek, I. Graeßle, B. Novotny, E. Schupp, G. Schwaiger, E. Widmann, Liebigs Ann. Chem., 1849 (1973)

47. K. Mislow, H.D. Perlmutter, J. Am. Chem. Soc. 84, 3591 (1962)

48. M. Kerfanto, N. Soyer, Bull. Soc. Chim. Fr., 2966 (1966)

49. L. Cassar, M. Foà, J. Organomet. Chem. 51, 381 (1973)

50. A. Hassner, L.R. Krepski, V. Alexanian, Tetrahedron 34, 2069 (1978)

Lebenslauf

Am 11. März 1952 wurde ich als zweiter Sohn des Industriekaufmanns Karl Dietrich und seiner Ehefrau, der Arzthelferin Kläre Dietrich geb. Sauerbrey, in Bad Lauterberg/Harz geboren.

Ich wuchs auf in Scharzfeld am Südharz und wurde 1959 in die dortige Volksschule eingeschult. Ab 1961 besuchte ich die Parkschule in Wülfrath.

1963 wechselte ich auf das Städt. Jungengymnasium Velbert, das ich 1971 mit der Reifeprüfung des mathematisch, naturwissenschaftlichen Zweiges abschloß.

Seit dem Wintersemester 1971/72 studiere ich Chemie an der Ruhr-Universität Bochum. Hier bestand ich das Diplomexamen im Februar 1977.

Von März 1977 bis Dezember 1980 dauerte meine Promotion am Lehrstuhl für Strukturchemie bei Prof. Dr. G. Snatzke. Die Promotionsprüfung erfolgt im Februar 1981.

Seit Januar 1978 bin ich als Wissenschaftliche Hilfskraft tätig.

Holger Dietrich

D. GRÄBNER
DISSERTATIONS U. OFFSETDRUCKEREI

Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon: 09545/8791